

Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten Darreichungsform**Publication number:** DE102005005449 (A1)**Publication date:** 2006-08-10**Inventor(s):** ARKENAU ELISABETH [DE]; BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] +**Applicant(s):** GRUENENTHAL GMBH [DE] +**Classification:****- international:** A61K9/00; A61K9/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/00; A61K9/10; A61K9/16; A61K9/20**- European:** A61K31/135; A61K9/16P4; A61K9/20H6B; A61K9/20H6F2**Application number:** DE200510005449 20050204**Priority number(s):** DE200510005449 20050204**Also published as:**

-  US2006188447 (A1)
-  US2008311197 (A1)
-  JP2008528653 (T)
-  WO2006082097 (A1)
-  EP1845955 (A1)
-  CN101111232 (A)
-  CA2595979 (A1)
-  AR054222 (A1)

<< less

Cited documents:

-  US2003124185 (A1)
-  US5866164 (A)

Abstract of DE 102005005449 (A1)

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten Darreichungsform, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, wobei die Formulierungsmischung mit einem Lösungsmittel für das Polymer (C) zumindest in solchen Mengen versetzt wird, dass die Formulierungsmischung zumindest gleichmäßig befeuchtet wird, ggf. die zumindest befeuchtete Masse in Teilmassen aufteilt, trocknet und zur Darreichungsform formt.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2005 005 449 A1 2006.08.10

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2005 005 449.8

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/00 (2006.01)**

(22) Anmeldetag: 04.02.2005

A61K 9/20 (2006.01)

(43) Offenlegungstag: 10.08.2006

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(71) Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(72) Erfinder:

Arkenau, Elisabeth, Dr., 52066 Aachen, DE;

Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE

(74) Vertreter:

Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US2003/01 24 185 A1

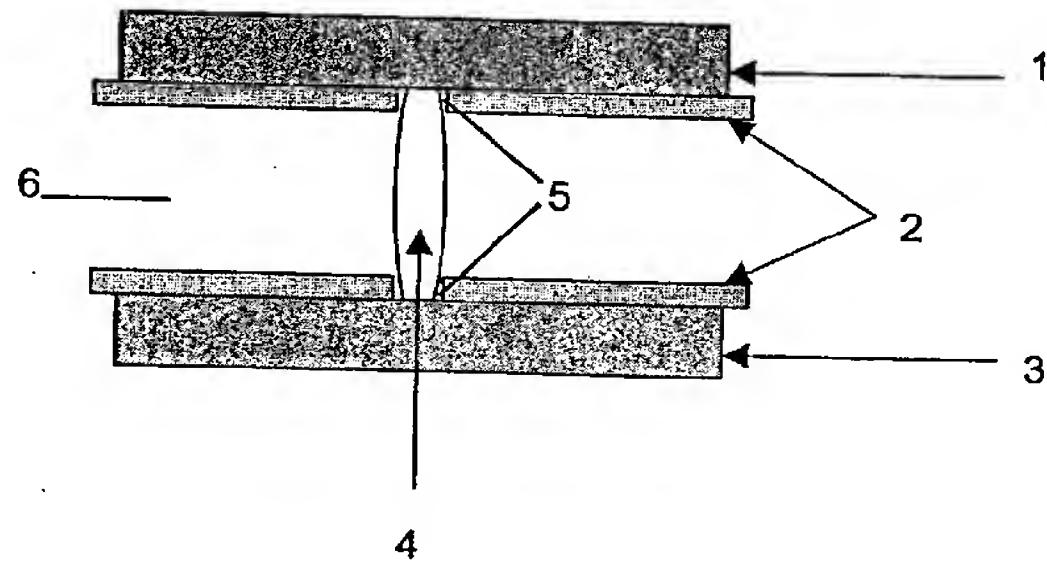
US 58 66 164 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten Darreichungsform**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten Darreichungsform, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, wobei die Formulierungsmischung mit einem Lösungsmittel für das Polymer (C) zumindest in solchen Mengen versetzt wird, dass die Formulierungsmischung zumindest gleichmäßig befeuchtet wird, ggf. die zumindest befeuchtete Masse in Teilmassen aufteilt, trocknet und zur Darreichungsform formt.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten festen Darreichungsform, in dem man zu einer Formulierungsmischung enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen (B) und mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), das eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist,

- a) ein Lösungsmittel für das Polymer (C) zumindest in solchen Mengen zugibt, dass die Formulierungsmischung gleichmäßig befeuchtet wird,
- b) gegebenenfalls die so zumindest befeuchtete Masse auf Teilmassen verteilt,
- c) die Masse(n) trocknet und
- d) zu der Darreichungsform formt

Stand der Technik

[0002] Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Missbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen.

[0003] So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

[0004] Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörser, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wässrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen, missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich dem Kick. Dieser Kick wird auch erreicht, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird.

[0005] Da retardierte, orale Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von missbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Kick führen, werden auch diese zum Missbrauch zerkleinert und extrahiert.

[0006] Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

[0007] Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Missbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die den Wirkstoff mit Missbrauchspotential und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

[0008] Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Missbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll den Mißbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

[0009] Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten der Wirkstoffe, wie z. B. Naloxon oder Naltexon im Fall von Opioiden, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Raolix Ipecacuama = Brechwurz, der Darreichungsform zuzusetzen.

Aufgabenstellung

[0010] Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch eine Pulverisierung der Darreichungsform notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen enthaltend Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte, vorzugsweise therapeutische Wirkung gewährleisten, aus denen aber die Wirkstoffe nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden

können.

[0011] Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung einer festen Darreichungsform mit zumindest vermindertem Missbrauchspotential dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) zu einer Formulierungsmischung enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential (A) und wenigstens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), das eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, ein Lösungsmittel für das Polymer (C) zumindest in solchen Mengen zugibt, dass die Formulierungsmischung gleichmäßig befeuchtet wird,
- b) gegebenenfalls die so zumindest befeuchtete Masse auf Teilmassen verteilt,
- c) die Masse(n) trocknet und
- d) zu der Darreichungsform formt.

[0012] Durch den Einsatz von Polymeren mit der angegebenen Mindestbruchfestigkeit (gemessen, wie in der Anmeldung angegeben), vorzugsweise in solchen Mengen, dass auch die Darreichungsform eine solche Mindestbruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise mindestens 1000 N, aufweist, gelingt es, ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln zu verhindern und damit den anschließenden Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu unterbinden.

[0013] Ohne ausreichende Zerkleinerung ist nämlich eine parenteral, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation nicht möglich oder die Extraktion des Wirkstoffes daraus dauert für den Missbraucher zu lange bzw. ein Kick bei missbräuchlicher, oraler Einnahme erfolgt nicht, da keine spontane Freisetzung passiert.

[0014] Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform mit üblichen Mitteln, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. ein Mörser und Pistill, ein Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung verstanden, wobei ein gegebenenfalls anfallender Feinanteil (Teilchengröße gleich oder kleiner 0,3 mm) von 5 Gew.-% nicht überschritten werden darf.

[0015] Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform kann auch nicht bei tiefen Temperaturen, beispielsweise unterhalb von -25°C, -40°C oder sogar in flüssigem Stickstoff, mit diesen Methoden zerkleinert werden.

[0016] Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform, vorzugsweise eine pharmazeutische Darreichungsform, ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von Wirkstoffen, vorzugsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen, mit Missbrauchspotential geeignet.

[0017] Wirkstoffe, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe mit Missbrauchspotential sind dem Fachmann ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung bekannt und können als solche, in Form ihrer dementsprechenden Derivate, insbesondere Ester, Ether oder Amide oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer entsprechenden Salze oder Solvate, als Racemate oder Stereoisomere in der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform kann mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform nur einen bestimmten Wirkstoff.

[0018] Die erfindungsgemäß Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Opioide, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepine, Barbiturate, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel.

[0019] Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäß Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N-[1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl]propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (\pm)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlotphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin),

5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazep-oxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoxyloxy-2β(1aH,5aH)-tropan-carboxylat] (Cocain), 4,5a-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6a-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiatepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5a-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6a-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5a-Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5a-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6a-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5a-Epoxy-7a-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol(Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5a-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5a-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lonnetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-S-ol(Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)-α-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,α-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl(2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5a-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6a-diol (Morphin), Myrophin, (±)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6aH)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5a-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α-Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α-(2-Piperidyl)benzhydrylkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidi-

noethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propionate} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1S, 2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pantan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

[0020] Die erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsformen eignen sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol und deren physiologisch verträgliche Derivate oder Verbindungen, vorzugsweise deren Salze und Solvate, vorzugsweise deren Hydrochloride.

[0021] Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsformen insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend (1 R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pantan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminonethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomere, Stereoisomere, Diastereomere und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide.

[0022] Diese Verbindungen bzw. deren Herstellungsverfahren sind in der EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 beschrieben. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0023] Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür mindestens ein Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyalkylenoxide, vorzugsweise Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid; Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, deren Copolymerisate und Mischungen aus mindestens zwei der genannten Polymeren eingesetzt. Bevorzugt sind hochmolekulare, thermoplastische Polyalkylenoxide. Besonders bevorzugt sind hochmolekulare Polyethylenoxide mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise mindestens 1 Mio. bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25°C von 4500 bis 17600 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter, Model RVF (Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3/Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

[0024] Die Polymeren werden bevorzugt als Pulver eingesetzt. Sie sollen in Wasser löslich sein.

[0025] Des weiteren können zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit bei den erfindungsgemäßen Verfahren mindestens ein natürliches oder synthetisches Wachs (D) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt werden. Bevorzugt sind Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt von wenigstens 80°C aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C) in solchen Mengen eingesetzt, dass die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

[0026] Vorzugsweise wird die Komponente (C) in einer Menge von 20 bis 99,9 Gew.%, besonders bevorzugt von wenigstens 30 Gew.%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 40 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

[0027] Als Hilfsstoffe (B) können die üblichen für die Formulierung von festen Darreichungsformen bekannten Hilfsstoffe verwendet werden. Vorzugsweise sind dies Weichmacher, wie Triacetin und Polyethylenglykol, Hilfsstoffe, die Wirkstofffreisetzung beeinflussend, vorzugsweise hydrophobe oder hydrophile, vorzugsweise hydrophile Polymere, ganz besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder Antioxidantien. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt. Als Antioxidantien eignen sich Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Salze der Ascorbinsäure, Monothioglycerin, phosphorige Säure, Vitamin C, Vitamin E und dessen Derivate, Natriumbisulfit, besonders bevorzugt Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA) und α-Tocopherol.

[0028] Das Antioxidanz wird vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 0,03 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

[0029] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird wenigstens ein Wirkstoff mit Missbrauchspotential (A), wenigstens ein Polymeres (C) und gegebenenfalls ein Wachs (D), gegebenenfalls mindestens eine der nachfolgend aufgeführten gegebenenfalls vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (f) und gegebenenfalls vorhandene Hilfsstoffe (B), wie Antioxidantien, Weichmacher und/oder retardierende Hilfsstoffe unter Zugabe eines Lösungsmittels für das Polymere (C) zu der Darreichungsform verarbeitet.

[0030] Dazu werden die Komponenten (A), (B), (C) und die ggf. vorhandene Komponente (D) sowie ggf. mindestens eine der ggf. vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Komponenten (a) bis (f) gemischt oder, wenn notwendig separat unter Zugabe der Komponente (C) und gegebenenfalls der Komponente (D) gemischt und die resultierende Formulierungsmischung bzw. die resultierenden Formulierungsmischungen nach Zugabe des Lösungsmittels und ggf. nach einer Granulierung zu der Darreichungsform geformt.

[0031] Die Mischung der Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (D) sowie bzw. der ggf. vorhandenen weiteren Komponenten (a) bis (f) mit der Komponenten (C) und der ggf. vorhandenen Komponente (D) erfolgt ggf. jeweils in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

[0032] Die Zugabe des Lösungsmittels für das Polymere (C) erfolgt zumindest in solchen Mengen, dass die Formulierungsmischung gleichmäßig befeuchtet wird.

[0033] Als Lösungsmittel für das Polymere (C) eignen sich vorzugsweise wässrige Lösungsmittel, wie Wasser, Mischungen von Wasser und aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise Alkoholen mit C₁ bis C₆, Estern, Ethern, Kohlenwasserstoffen, besonders bevorzugt destilliertes Wasser, allein oder in Mischung mit kurzkettigen Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol zu wässrigen Alkohollösungen.

[0034] Die Zugabe des Lösungsmittels erfolgt vorzugsweise durch Rühren. Anschließend wird die gleichmäßig befeuchtete Masse getrocknet. Die Trocknung erfolgt vorzugsweise unter Wärmeeinwirkung bei Temperaturen, bei denen eine Verfärbung der Masse ausgeschlossen werden kann. Durch einfache Vorversuche ist diese Temperatur feststellbar.

[0035] Vor oder nach der Trocknung kann die Masse auf Teilmassen aufgeteilt werden, die vorzugsweise jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entsprechen. Die entsprechend getrockneten Massen werden dann zu der Darreichungsform geformt.

[0036] Vorzugsweise geschieht dies unter Einsatz von Tablettenpressen.

[0037] Es ist auch möglich, die Befeuchtung der Formulierungsmischung so durchzuführen, dass vor der Zugabe des Lösungsmittels die Formulierungsmischung, vorzugsweise in Formen auf Teilmassen verteilt, in einem flüssigen Dispergierungsmittel unter Röhren zu dispergieren und dann das Lösungsmittel zuzugeben. Die Polymerkomponente (C) ist in dem Dispergiermittel nicht löslich, das mit dem Lösungsmittel mischbar sein muss.

[0038] Als Dispergiermittel eignen sich vorzugsweise hydrophile Lösungsmittel, wie aliphatische Alkohole, Ketone, Ester. Kurzkettige Alkohole werden bevorzugt eingesetzt.

[0039] Alternativ kann die Befeuchtung der Formulierungsmischung auch so erfolgen, dass das Lösungsmittel als Schaum in die Formulierungsmischung eingearbeitet werden kann. Vorzugsweise wird ein solcher Schaum des Lösungsmittels mit Hilfe hochtouriger Mixer, vorzugsweise unter Zugabe üblicher Schaumstabilisatoren, hergestellt. Beispielsweise eignen sich als Stabilisatoren hydrophile Polymere wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose.

[0040] Vorzugsweise wird auch der Schaum unter Röhren in die Formulierungsmischung eingearbeitet, wodurch vorzugsweise eine granulierte Masse erhalten wird.

[0041] Die granulierte Masse wird vor oder nach ihrer Aufteilung in Teilmassen, die vorzugsweise der Masse einer Einheit der Darreichungsform entspricht, getrocknet und anschließend zur Darreichungsform geformt.

[0042] Die Trocknung und Formung kann vorzugsweise wie vorstehend angegeben erfolgen.

[0043] Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch so durchgeführt werden, dass zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zugegeben wird, dass eine formbare Paste entsteht.

[0044] Eine solche Paste kann vor oder nach ihrer Trocknung, die wie vorstehend aufgeführt, durchgeführt werden kann, in Teilmassen aufgeteilt werden und die getrockneten Massen gegebenenfalls nach einer weiteren Verteilung jeweils auf eine Masse entsprechend der Masse einer Einheit der Darreichungsform zur Darreichungsform geformt oder umgeformt werden.

[0045] Dabei ist es möglich, die Teilmassen in Form von Strängen auszubilden, die mit Hilfe eines Siebes oder eines Strangformers erzeugt werden können. Die getrockneten Stränge werden vorzugsweise vereinzelt und zur Darreichungsform geformt. Diese Formung erfolgt vorzugsweise mit Hilfe einer Tablettenpresse, unter Einsatz von Formwalzen oder mit Walzen ausgerüsteten Formbändern.

[0046] Es ist auch möglich, die Paste zu einem flächenförmigen Gebilde zu verarbeiten und aus dem getrockneten Gebilde die Darreichungsform zu stanzen.

[0047] Vorteilhafterweise wird die Paste mit Hilfe eines Extruders verarbeitet, wobei je nach Gestaltung der Extrusionsdüse diese Stränge oder flächenförmige Gebilde erzeugt werden, die durch Abschlagen oder Schneiden bzw. Stanzen vereinzelt werden. Die vereinzelten Teilmassen können, wie vorstehend ausgeführt, zu der Darreichungsform geformt oder verformt werden. Entsprechende Vorrichtungen sind dem Fachmann bekannt.

[0048] Dabei kann das erfindungsgemäße Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden.

[0049] Es ist auch möglich, zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zuzugeben, dass zumindest die Polymerkomponente (C) gelöst wird. Eine solche Lösung oder Dispersion/Suspension wird vorzugsweise zu einem flächenförmigen Gebilde verarbeitet, wobei bevorzugt ein Extruder mit einer Flachdüse zum Einsatz kommt oder die Lösung auf eine flächenförmige, ebene Unterlage ausgegossen wird.

[0050] Nach Trocknung, wie vorstehend angegeben, können aus den flächenförmigen Gebilden die Darrei-

chungsformen durch Stanzen oder Kalandrieren erhalten werden. Es ist auch möglich, die Lösung, wie vorstehend angegeben, zu Strängen zu verarbeiten und diese, bevorzugt nach ihrer Trocknung, zu vereinzen und zur Darreichungsform zu formen.

[0051] Alternativ kann die Lösung auch in solchen Teilmengen aufgeteilt werden, dass sie nach dem Trocknen jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entspricht, wobei vorzugsweise dafür bereits Formen entsprechend der Form einer Einheit der Darreichungsform eingesetzt werden.

[0052] Sofern die Lösung in beliebige Teilmengen aufgeteilt wird, können die Teilmengen nach dem Trocknen gegebenenfalls wieder vereinigt und zu der Darreichungsform geformt werden, wie z. B. in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden.

[0053] Vorzugsweise werden die mit Lösungsmittel versetzten Formulierungsmischungen bei Temperaturen von 20°C bis 40°C verarbeitet, wobei außer bei der Trocknung zur Entfernung des Lösungsmittels und des ggf. vorhandenen Dispergierungsmittels keine höheren Temperaturen angewendet werden. Gegebenenfalls kann nach der Formgebung zur Darreichungsform nochmals eine Trocknung entsprechend der vorstehend beschriebenen Trocknung erfolgen.

[0054] Wie bereits ausgeführt, kann die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

[0055] Die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte von mindestens 500 N mit Hilfe von üblichen, einem Missbraucher zur Verfügung stehenden Zerkleinerungsmitteln, wie Mörser und Pistill, nicht zu pulversieren sind. Ein oraler, parenteraler, insbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsformen vorzubeugen, können diese Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe (B) weitere Missbrauchserschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

[0056] So kann die erfindungsgemäß hergestellte, gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential (A), mindestens einem härtebildenden Polymer (C) und ggf. mindestens einem Wachs (D) noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)-(e) als Hilfsstoffe (B) aufweisen:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum,
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
- (f) wenigstens einen Bitterstoff

[0057] Die Komponenten (a) bis (f) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, bei den durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Darreichungsformen noch effektiver den Missbrauch vorzubeugen.

[0058] Beispielsweise kann die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)-(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder

(e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

[0059] In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(f) aufweisen.

[0060] Sofern die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform eine Missbrauchsverhindernde Komponente (a) umfasst, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Missbraucher so unangenehm ist, dass er die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so dass der Missbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

[0061] Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

[0062] Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

[0063] Entsprechende Schartstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart- New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0064] Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

[0065] Vorzugsweise kann der erfindungsgemäßen Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer), hinzugefügt werden.

[0066] Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

[0067] Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin- Derivate, wie N-vanillyl-9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

[0068] Vorzugsweise kann die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.

[0069] Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

[0070] Eine weitere Möglichkeit bei der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindrende Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenes wässriges Extrakt, ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0071] Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

[0072] Die Viskositätserhöhung des Extraks führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer ggf. vorhandenen Komponente (a) bis (e) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

[0073] Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren gesundheitlichen Schäden des Missbrauchers führen.

[0074] Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25°C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur zusätzlichen Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsformen.

[0075] Sofern der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johanniskernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprograt 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt 0,1 bis 15 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

[0076] Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosierungseinheit vor.

[0077] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

[0078] Die Komponente (C) kann auch gegebenenfalls als zusätzliches viskositätseiführendes Mittel dienen,

das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit, ein Gel bildet.

[0079] Es ist auch möglich, die Viskositätserhöhenden Mittel und die übrigen Bestandteile in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform zu formulieren.

[0080] Des weiteren kann die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten.

[0081] Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Missbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

[0082] Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 1 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 3 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

[0083] Weist die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

[0084] Vorzugsweise weist die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

[0085] Sofern die Kombination zur weiteren Vorbeugung und Sicherung der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (d) mitumfasst, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

[0086] Geeignete Emetika zur zusätzlichen Verhinderung des Missbrauchs eines Wirkstoffs sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform vorliegen.

[0087] In der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform kann bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0088] Vorzugsweise kann die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 10 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 20 mg pro Darreichungsform, d. h. Dosiereinheit.

[0089] Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin als zusätzliche Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

[0090] Sofern die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform die Komponente (e) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, den Wirkstoff für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Wirkstoffs eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

[0091] Sofern die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform als zusätzlichen Missbrauchs-verhindern-den Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

[0092] Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat (Bitrex®). Besonders bevorzugt ist Denatonium-Benzoat.

[0093] Die erfindungsgemäß erhaltene, feste Darreichungsform eignet sich nicht nur zur oralen, sondern auch zur vaginalen oder rektalen Anwendung, vorzugsweise aber zur oralen Einnahme. Vorzugsweise ist sie nicht filmförmig. Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in zylindrischer Form, in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

[0094] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor, vorzugsweise wenn mindestens noch eine weitere missbrauchsverhindernde Komponente (a) – (f) vorhanden ist.

[0095] Sofern die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass sie so formuliert oder so gering dosiert sind, dass sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

[0096] Sofern die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform die Komponente (d) und/oder (f) enthält, ist die Dosierung so zu wählen, dass bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung bei einem Missbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz bzw. schlechter Geschmack hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d) und/oder (f), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

[0097] Sofern aber unabhängig von der praktisch nicht möglichen Pulverisierbarkeit der erfindungsgemäß hergestellten, weiteren Darreichungsform zur Sicherung der Darreichungsform der Einsatz der Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, dass sie bei einer missbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Missbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen, und wobei die Komponenten (c), (d) und (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform bei Einnahme und/oder im Körper nicht ihre Wirkung entfalten und die übrigen Formulierungskomponenten insbesondere die Komponente (C) und ggf. (D) identisch sind.

[0098] Sofern die erfindungsgemäß erhaltene Darreichungsform wenigstens 2 der Komponenten (c) und (d) bzw. (f) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (Y) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, alle Komponenten (c) und (d) und (f) in ein- und derselben Untereinheit (Y) vor.

[0099] Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen den (die) Wirkstoff(e), mindestens ein Polymer (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) bzw. jeweils wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) und den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die Emetika) und/oder die Komponente (e) und/oder die Komponente (f) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten. Dabei ist darauf zu achten, dass jede der genannten Untereinheiten nach den vorstehend angegebenen, erfindungsgemäßigen Verfahren formuliert werden.

[0100] Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) bzw. (d) bzw. (f) in Untereinheiten (X) und (Y) der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform besteht darin, dass bei ihrer bestimmungsgemäßigen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei Einnahme und/oder im Körper praktisch nicht freigesetzt werden oder nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, dass sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt oder vom Patienten nicht wahrgenommen.

[0101] Der Fachmann versteht, dass diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c), (d) und/oder (f) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Entscheidend ist, dass die jeweiligen Untereinheiten das Polymer (C) und gegebenenfalls die Komponente (D) enthalten und in der vorstehend angegebenen Weise formuliert und erfindungsgemäß hergestellt wurden.

[0102] Sollte es den Missbrauchern wider Erwarten gelingen, eine solche erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) in Untereinheiten (Y) aufweist, zum Zwecke der missbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes zu zerkleinern und ein Pulver zu erhalten, das mit einem geeigneten Extraktionsmittel extrahiert wird, wird neben dem Wirkstoff auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (e) und/oder (f) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so dass sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung bei Einnahme und/oder im Körper entfaltet und zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) entsprechende negative Wirkung beim Missbraucher hervorruft oder ein Versuch, den Wirkstoff zu extrahieren durch die Farbgebung abschreckt und so den Missbrauch der Darreichungsform verhindert.

[0103] Die erfindungsgemäße Formulierung einer Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c), (d) und/oder (e), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

[0104] Der Fachmann versteht, dass die ggf. auch vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (X) und (Y) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (X) und (Y) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Missbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden und das Polymer (C) und gegebenenfalls (D) mit formuliert und die Formulierung gemäß den vorstehend angegebenen Verfahren zur Erzielung der notwendigen Härte durchgeführt wird.

[0105] In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform liegen die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (X) als auch (Y)

dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (X) von (Y), z. B. durch mechanische Auslese, möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

[0106] Die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, dass die Untereinheiten (X) und (Y) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

[0107] Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (X) bzw. (Y) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Missbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z. B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

[0108] Die multipartikulären Untereinheiten können auch als Slurry oder als Suspension in pharmazeutisch unbedenklichen Suspensionsmedien als orale Darreichungsform formuliert werden.

[0109] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (X) und (Y) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

[0110] Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) in der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (X) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (Y) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (X)-(Y) bzw. (X)-(Y)-(X) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

[0111] Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform, in der die Untereinheit (Y) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (X) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine Trennschicht (Z) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z), die der erfindungsgemäß Härteanforderung genügen muss, in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

[0112] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform bildet die Untereinheit (X) einen Kern, der von der Untereinheit (Y) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

[0113] Zwischen einer Schicht der Untereinheit (X) und einer Schicht der Untereinheit (Y) kann die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (Z) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (X) von (Y) aufweisen.

[0114] Sofern die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette oder eines Laminats vor.

[0115] Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (Y) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (X) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (Z) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) verhindernden Barrièreschicht (Z') überzogen sein. Auch die Barrièreschicht (Z') muss die erfindungsgemäß Härtevoraussetzungen erfüllen.

[0116] Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (X) und (Y) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (Z) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (X) und (Y), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (Z) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmittel, d. h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser

Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (X) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

[0117] Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0118] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (X) der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) enthaltenden Barrièreschicht (Z') bedeckt ist.

[0119] Der Fachmann versteht, dass die bei der erfindungsgemäßen Formulierung der Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (X) bzw. (Y) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (Z) und/oder der Barrièreschicht(en) (Z') in Abhängigkeit von deren Anordnung in der Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) und der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

[0120] Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrièreschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen, sofern sie wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) zur Erfüllung der Härtebedingung enthält und erfindungsgemäß hergestellt wurde.

[0121] Ist eine entsprechende Barrièreschicht (Z') zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, dass eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (Y) praktisch ausgeschlossen ist.

[0122] Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrièreschicht geeignet sind.

[0123] Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

[0124] Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niedriger Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

[0125] Besonders geeignete Copolymeren können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

[0126] Weitere, zur Formulierung der Barrièreschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvaleriate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil

der Offenbarung.

[0127] Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Weichmacher, Gleitmittel, Antioxidantien, wie z. B. Glycerinmonostearat, halbsynthetische Triglyceridderivate, halbsynthetische Glyceride, hydriertes Rizinusöl, Glycerinpalmitsäure, Glycerinbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearin-säure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierte Tri-glyceride, Glyceride, Polyoxyalkylenglykole, Polyalkylenglykole und deren Derivate abgemischt werden.

[0128] Sofern die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform eine Trennschicht (Z') aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (Y) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrièreschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

[0129] Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform weist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes auf. Sie eignet sich dabei vorzugsweise für eine 2 × tägliche Verabreichung an Patienten.

[0130] Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zum mindest teilweise in einer darüber hinaus retardierten Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muss aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die ggf. vorhandenen Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten können. Außerdem darf durch die Zugabe von retardierenden Materialien keine Beeinträchtigung der notwendigen Härte erfolgen.

[0131] Die kontrollierte Freisetzung aus der erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform wird vorzugsweise durch Einbettung des Wirkstoffes in eine Matrix erzielt. Die als Matrixmaterialien dienenden Hilfsstoffe kontrollieren die Wirkstofffreisetzung. Matrixmaterialien können beispielweise hydrophile, gelbildende Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt, oder hydrophobe Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion aus den Poren in der Matrix erfolgt.

[0132] Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

[0133] Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langketigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-CO30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

[0134] Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als Matrixmaterialien einzusetzen.

[0135] Des Weiteren können auch die Komponenten (C) und ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mindestens 500 N dienen, bereits als zusätzliche Matrixmaterialien dienen.

[0136] Sofern die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, dass die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0137] Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen

magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

[0138] Zur Überprüfung, ob ein Material als Komponente (C) oder (D) eingesetzt werden kann, wird das Material in einer Tablettenform mit Hilfe eines Lösungsmittels für die Komponente (C) oder (D) gelöst und nach Entfernung des Lösungsmittels bei Temperaturen unterhalb des Erweichungspunktes des Materials zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5 mm mit einer Kraft von 150 N verpresst.

[0139] Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5“, Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN mit einem Traversenweg von max. 1150 mm, der durch einen Aufbau mit Hilfe einer Säule und einer Spindel einzustellen ist, einen freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm und einer zwischen 0,1 bis 800 mm/min. einstellbaren Prüfgeschwindigkeit und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder (Durchmesser 10 mm), ein Kraftaufnehmer, Fmax. 1 kN, Durchmesser 8 mm, Klasse 0,5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) mit der Bestell-Nr. BTC-FR 2.5 TH. D09 für die Prüfmaschine, der Bestell-Nr. BTC-LC 0050N. P01 für den Kraftaufnehmer, der Bestell-Nr. BO 70000 S06 für die Zentriervorrichtung.

[0140] Fig. 1 zeigt die Messung der Bruchfestigkeit einer Tablette, insbesondere die dafür eingesetzte Justierungsvorrichtung (6) der Tablette (4) vor und während der Messung. Darzu wird die Tablette (4) zwischen der oberen Druckplatte (1) und der unteren Druckplatte (3) der nicht dargestellten Vorrichtung zur Kraftaufbringung mit Hilfe von zwei 2-teiligen Einspannvorrichtungen, die jeweils mit der oberen bzw. unteren Druckplatte nach Einstellung des zur Aufnahme und zur Zentrierung der zu messenden Tablette notwendigen Abstands (5) fest verbunden (nicht dargestellt) werden. Zur Einstellung des Abstands (5) können die 2-teiligen Einspannvorrichtungen jeweils auf der Druckplatte, auf der sie gelagert sind, horizontal nach außen oder innen bewegt werden.

[0141] Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar, aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

[0142] Bei den erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsformen wird die Bruchfestigkeit nach der aufgeführten Meßmethode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit bestimmt, wobei von Tabletten abweichenden Darreichungsformen ebenso geprüft werden.

[0143] Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadol HCl	100,0 mg	1495,0 g
Polyethylenoxid, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303 Fa. Dow)	167,8 mg	2508,6 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose 100 000 mPa)	33,5 mg	500,8 g
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Gesamtmasse	300,5 mg	4507,4 g

[0144] Die angegebene BHT-Menge wurde in Ethanol (96%) gelöst, so dass man eine 7,7%-ige (m/m) ethanoliche Lösung erhält. Diese wurde zunächst mit dem 150 g Polyethylenoxid in einem Schnellmischer für 30 Minuten gemischt und dann die restliche Menge Polyethylenoxid hinzugegeben und erneut für 30 Minuten gerührt. Die Masse wird bei 40°C für 12 h getrocknet.

[0145] Alle weiteren Komponenten wurden zugesetzt und in einem Freifallmischer für 15 Minuten gemischt. Die Pulvermischung wurde auf Formen, die jeweils einen Durchmesser von 13 mm und einer Tiefe von 6 mm verteilt. Mit Hilfe einer Kanülenpritze wurde die Mischung jeweils in 0,5 ml Ethanol 96% suspendiert und anschließend jeweils mit 0,5 ml dest. Wasser versetzt. Nach 24 Stunden Quellzeit wurde die gequollene Masse 24 h bei 40°C getrocknet.

[0146] Die aufgeteilten, getrockneten Massen wurden jeweils mit Hilfe einer Ekzenterpresse vom Typ EK 0 zu Tabletten verpresst. Das Tablettierwerkzeug hatte einen Durchmesser von 10 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm.

[0147] Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde nach der vorstehend beschriebenen Methode bestimmt. Bei der Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tabletten konnten weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

[0148] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde in der Blattrührerapparatur mit Sinker nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 min⁻¹. Als Freisetzungsmedium wurde Darmsaft pH 6,8 verwendet. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmittel freigesetzte Menge an Wirkstoff wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Wirkstoffmenge
30 min.	20%
240 min	43%
480 min	83%
720 min	90%

Beispiel 2

Pulvermischung	Gesamtansatz	Pro Tablette
Tramadol HCl	100,1 g	100 mg
Polyethylenoxid MG 5000 000 (Polyox WSR Coagulant, Fa. Dow),	300,0 g	299,7 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	50,05 g	50,0 mg

(Hypromellose 100 000 mPa)		
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,25 g	0,25 mg
Schaum		
Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose 100 000 mPa)	0,250 g	0,25 mg
dest. Wasser	49,8 g	

[0149] Wie in Beispiel 1 angegeben, wurde zunächst die Pulvermischung hergestellt.

[0150] Zur Herstellung des Schaums wurde die angegebene Menge Hypromellose in dest. Wasser gelöst. Anschließend wurde mit einem Hochleistungsdispergiergerät, (IKA Ultraturax 25 Basic) ein Schaum hergestellt, indem zunächst 2 Minuten mit Stufe 1, dann 2 Minuten mit Mischergranulator bei Stufe 2 und schließlich 3 Minuten bei Stufe 3 gerührt wurde. In einem Mischer (Kenwood major classic 25 Basic) wurde der Pulvermischung unter ständigem Rühren der Schaum langsam zugegeben.

[0151] Anschließend wurde die granulierte Mischung 24 Stunden lang bei 40°C getrocknet und nach Siebung mit einem Sieb (Fa. Frewitt Typ GLA-A-ORV) mit 1 mm Öffnungen zu Tabletten mit einem Gewicht von 450,2

mg verpresst. Hierzu wurde eine Ekzenterpresse vom Typ EK 0 mit einem runden Tablettierwerkzeug mit einem Durchmesser von 10 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verwendet. Diese Tabletten wurden 1 Stunde lang bei 70°C getrocknet.

[0152] Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde nach der vorstehend angegebenen Methode bestimmt. Bei der Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tablette konnte weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

[0153] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten wurde in der Blattrührerapparatur mit Sinker nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 min⁻¹. Als Freisetzungsmedium wurde Darmsaft pH 6,8 verwendet. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmedium freigesetzte Menge an Wirkstoff wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Wirkstoffmenge
30 min.	12%
240 min	47%
480 min	71%
720 min	84%

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer festen Darreichungsform mit zumindest verminderterem Missbrauchspotential, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
 - a) zu einer Formulierungsmischung enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential (A) und wenigstens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), das eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, ein Lösungsmittel für das Polymer (C) zumindest in solchen Mengen zugibt, dass die Formulierungsmischung gleichmäßig befeuchtet wird
 - b) gegebenenfalls die so zumindest befeuchtete Masse auf Teilmassen verteilt,
 - c) die Masse(n) trocknet und
 - d) zu der Darreichungsform formt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die getrockneten Teilmassen jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entsprechen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierungsmischung vor der Zugabe des Lösungsmittels bereits in einem flüssigen Dispergierungsmittel, in dem die Polymerkomponente (C) nicht löslich ist, dispergiert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierungsmasse vor oder nach ihrer Dispergierung bereits in Teilmassen jeweils entsprechend der Masse einer Einheit der Darreichungsform aufgeteilt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel und das Dispergierungsmittel miteinander mischbar sind.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel als Schaum in die Formulierungsmischung eingearbeitet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Schaum mit Hilfe von Schaumstabilisatoren stabilisiert ist.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mit dem Lösungsmittelschaum granulierte Masse getrocknet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die getrocknete, granulierte Masse auf Teilmassen verteilt wird, die jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entsprechen und zu der Darreichungsform formt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zugegeben wird, dass eine formbare Paste erhalten wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Paste vor oder nach ihrer Trocknung in Teilmassen aufgeteilt wird und die getrockneten Massen gegebenenfalls nach einer weiteren Verteilung jeweils auf eine Masse entsprechend der Masse einer Einheit der Darreichungsform zur Darreichungsform geformt oder umgeformt werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilmassen die Form von Strängen aufweisen.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Stränge mit Hilfe eines Siebes oder eines Strangformers erzeugt werden.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die getrockneten Stränge vereinzelt und zur Darreichungsform geformt werden.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Formung mit Hilfe einer Tablettenpresse erfolgt.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die getrockneten Stränge mit Hilfe von Formwalzen oder mit Walzen ausgerüsteten Formbändern zur Darreichungsform geformt werden.

17. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Paste zu einem flächenförmigen Gebilde verarbeitet und getrocknet wird, aus dem die Darreichungsform ausgestanzt wird.

18. Verfahren nach den Ansprüchen 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren mit Hilfe eines Extruders durchgeführt wird.

19. Verfahren nach den Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zugegeben wird, dass zumindest die Polymerkomponente (C) gelöst wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung zu einem flächenförmigen Gebilde verarbeitet wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das flächenförmige Gebilde mit Hilfe eines Extruders mit Flachdüse oder durch Ausgießen der Lösung auf eine flächenförmige, ebene Unterlage erhalten wird.

22. Verfahren nach Anspruch 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem getrockneten, flächenförmigen Gebilde die Darreichungsform durch Stanzen geformt oder Kalandrieren erhalten wird.

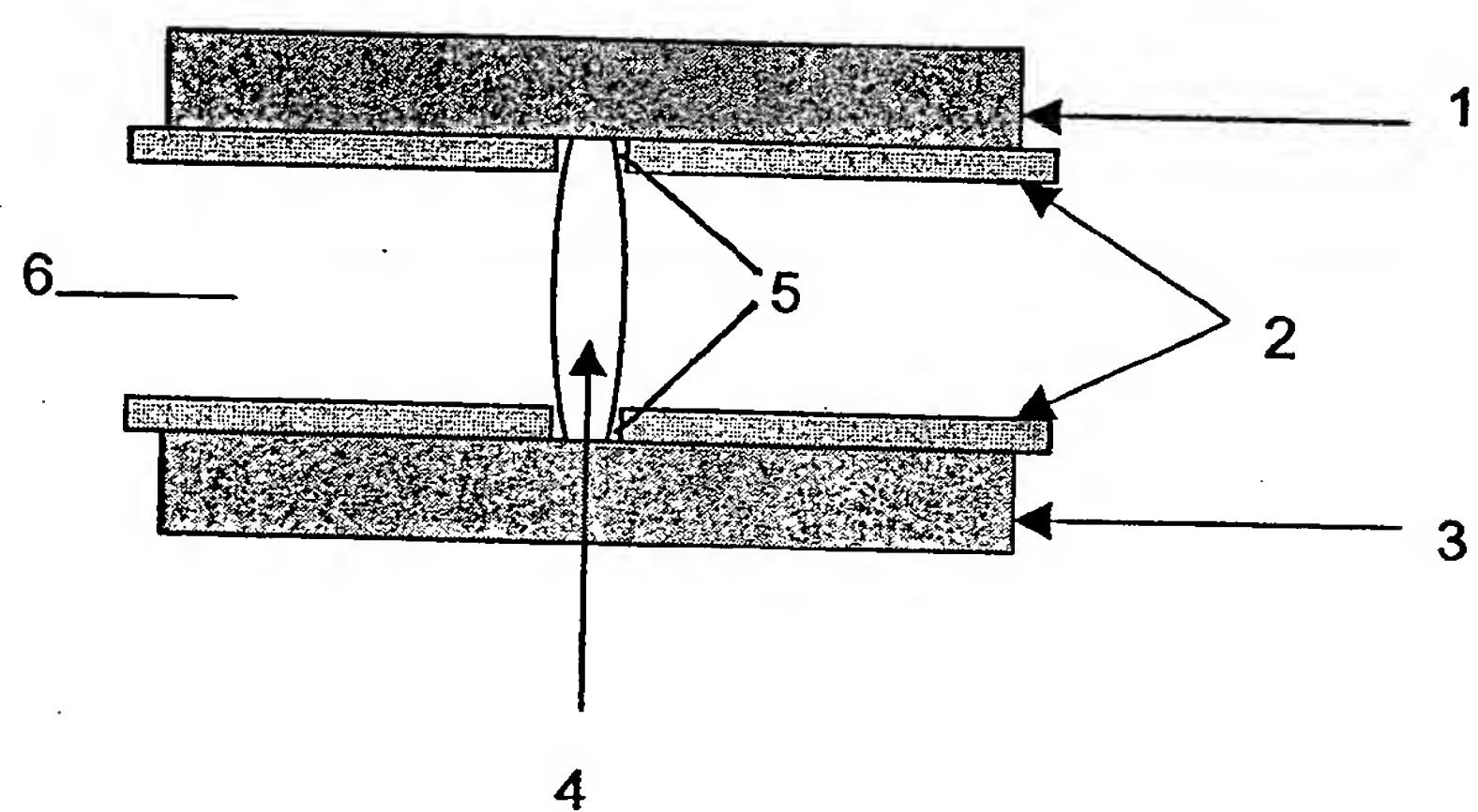
23. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung in solchen Teilmengen aufgeteilt wird, dass sie nach dem Trocknen jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entsprechen.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilmengen in Formen entsprechend der Form einer Einheit der Darreichungsform abgefüllt werden.

25. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung in beliebige Teilmengen aufgeteilt wird, die nach dem Trocknen gegebenenfalls wieder vereinigt zu der Darreichungsform geformt werden.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1



US 20060188447A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2006/0188447 A1**
Arkenau-Maric et al. (43) **Pub. Date:** **Aug. 24, 2006**

(54) **PROCESS FOR THE PRODUCTION OF AN
ABUSE-PROOFED DOSAGE FORM**

(76) Inventors: **Elisabeth Arkenau-Maric**, Keln (DE);
Johannes Bartholomaeus, Aachen (DE)

Correspondence Address:
PERMAN & GREEN
425 POST ROAD
FAIRFIELD, CT 06824 (US)

(21) Appl. No.: **11/348,276**

(22) Filed: **Feb. 6, 2006**

(30) **Foreign Application Priority Data**

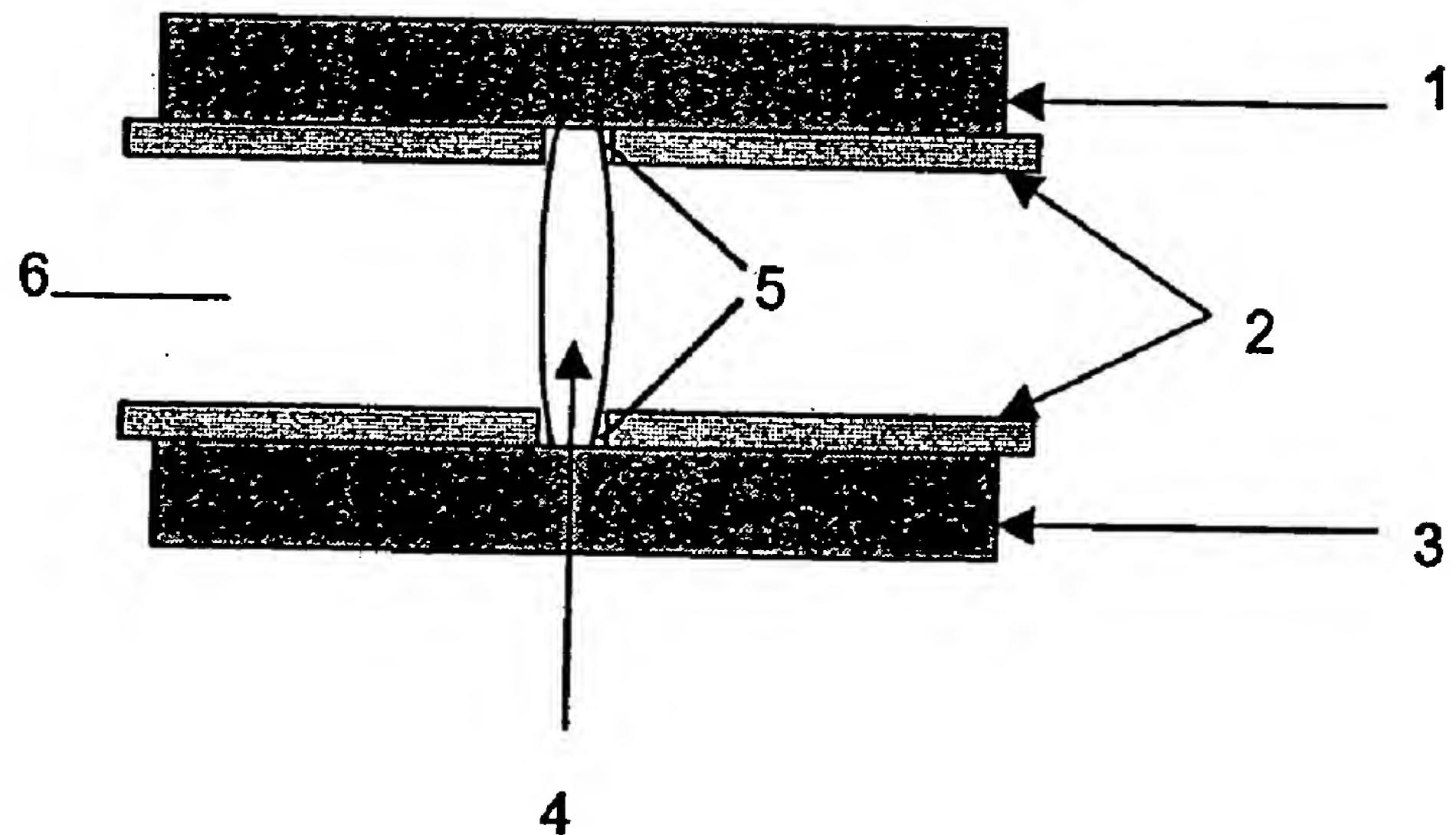
Feb. 4, 2005 (DE)..... 10 2005 005 449.8

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 49/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** **424/10.1**

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a process for the production of an abuse-proofed dosage form containing, apart from one or more active ingredients with potential for abuse and optionally physiologically acceptable auxiliary substances, at least one synthetic or natural polymer (C) with a breaking strength of at least 500 N, wherein the formulation mixture is combined with a solvent for the polymer (C) at least in quantities such that the formulation mixture is at least uniformly moistened, the at least moistened composition is optionally divided into sub-portions, dried and shaped to yield the dosage form.



Figur 1

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF AN ABUSE-PROOFED DOSAGE FORM

[0001] The present invention relates to a process for the production of an abuse-proofed solid dosage form, in which there is added to a formulation mixture containing,

[0002] one or more active ingredients with potential for abuse (A) and optionally physiologically acceptable auxiliary substances (B) and at least one synthetic or natural polymer (C), which exhibits a breaking strength of at least 500 N,

[0003] a) a solvent for the polymer (C) at least in quantities such that the formulation mixture is uniformly moistened,

[0004] b) the composition which has been at least moistened in this manner is optionally divided into sub-portions,

[0005] c) the portion(s) are dried and

[0006] d) shaped to yield the dosage form

[0007] Many pharmaceutical active ingredients, in addition to having excellent activity in their appropriate application, also have potential for abuse, i.e. they can be used by an abuser to bring about effects other than those intended.

[0008] Opiates, for example, which are highly active in combating severe to very severe pain, are frequently used by abusers to induce a state of narcosis or euphoria.

[0009] In order to make abuse possible, the corresponding dosage forms, such as tablets or capsules are comminuted, for example ground in a mortar, by the abuser, the active ingredient is extracted from the resultant powder using a preferably aqueous liquid and the resultant solution, optionally after being filtered through cotton wool or cellulose wadding, is administered parenterally, in particular intravenously. An additional phenomenon of this kind of administration, in comparison with abusive oral administration, is a further accelerated increase in active ingredient levels giving the abuser the desired effect, namely the "kick" or "rush". This kick is also obtained if the powdered dosage form is administered nasally, i.e. is sniffed.

[0010] Since delayed-release oral dosage forms containing active ingredients with potential for abuse conventionally do not give rise to the kick desired by the abuser even when taken orally in abusively high quantities, such dosage forms are also comminuted and extracted.

[0011] U.S. Pat. No. 4,070,494 proposed adding a swellable agent to the dosage form in order to prevent abuse. When water is added to extract the active ingredient, this agent swells and ensures that the filtrate separated from the gel contains only a small quantity of active ingredient.

[0012] The multilayer tablet disclosed in WO 95/20947 is based on a similar approach to preventing parenteral abuse, said tablet containing the active ingredient with potential for abuse and at least one gel former, each in different layers

[0013] WO 03/015531 A2 discloses another approach to preventing parenteral abuse. A dosage form containing an analgesic opioid and a dye as an aversive agent is described therein. The colour released by tampering with the dosage form is intended to discourage the abuser from using the dosage form which has been tampered with.

[0014] Another known option for complicating abuse involves adding antagonists to the active ingredients to the dosage form, for example naloxone or naltrexone in the case of opioids, or compounds which cause a physiological defence response, such as for example ipecacuanha (ipecac) root.

[0015] Since, however, as in the past, it is in most cases necessary for the purposes of abuse to pulverise the dosage form, it was the object of the present invention to provide a process for the production of dosage forms containing active ingredients with potential for abuse, which, when correctly administered, ensure the desired, preferably therapeutic action, but from which the active ingredients cannot be converted into a form suitable for abuse simply by pulverisation.

[0016] Said object has been achieved by the provision of the process according to the invention for the production of a solid dosage form with at least reduced potential for abuse which is characterised in that

[0017] a) there is added to a formulation mixture containing at least one active ingredient with potential for abuse (A) and at least one synthetic or natural polymer (C), which exhibits a breaking strength of at least 500 N, a solvent for the polymer (C) at least in quantities such that the formulation mixture is uniformly moistened

[0018] b) the composition which has been at least moistened in this manner is optionally divided into sub-portions,

[0019] c) the portion(s) are dried and

[0020] d) shaped to yield the dosage form.

[0021] By using polymers having the stated minimum breaking strength (measured as stated in the application), preferably in quantities such that the dosage form also exhibits such a minimum breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N, it is possible to prevent pulverisation of the dosage form with conventional means and thus considerably to complicate or to prevent any subsequent abuse.

[0022] If comminution is inadequate, parenteral, in particular intravenous, administration cannot actually be performed safely or extraction of the active ingredient therefrom takes too long for the abuser or there is no "kick" when orally abused as release is not instantaneous.

[0023] According to the invention, comminution is taken to mean pulverisation of the dosage form by the application of force with conventional means which are conventionally available to an abuser, such as for example a pestle and mortar, a hammer, a mallet or other usual means for pulverisation, wherein the proportion of fines which may arise (particle size equal to or smaller than 0.3 mm) must not exceed 5 wt. %.

[0024] The dosage form produced according to the invention also cannot be comminuted by these methods at low temperatures, for example of below -25° C., -40° C. or even in liquid nitrogen.

[0025] The dosage form produced according to the invention, preferably a pharmaceutical dosage form, is thus suitable for preventing parenteral, nasal and/or oral abuse of

active ingredients, preferably of pharmaceutical active ingredients, with potential for abuse.

[0026] Active ingredients, preferably pharmaceutical active ingredients with potential for abuse are known to the person skilled in the art, as are the quantities thereof to be used and processes for the production thereof, and may be present in the dosage form produced according to the invention as such, in the form of the corresponding derivatives thereof, in particular esters, ethers or amides, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the corresponding salts or solvates thereof, as racemates or stereoisomers. The dosage form produced according to the invention may contain two or more pharmaceutical active ingredients. The dosage form produced according to the invention preferably contains only one specific active ingredient.

[0027] The dosage form according to the invention is in particular suitable for preventing the abuse of at least one pharmaceutical active ingredient, which is selected from the group comprising opioids, tranquillisers, preferably benzodiazepines, barbiturates, stimulants and further narcotics.

[0028] The dosage form according to the invention is very particularly suitable for preventing abuse of an opioid, tranquilliser or another narcotic selected from the group comprising N-{1-[2-(4-ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilide (alfentanil), 5,5-diallylbarbituric acid (allobarbital), allylprodine, alphaprodine, 8-chloro-1-methyl-6phenyl-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4]-benzodiazepine (alprazolam), 2-diethylamino-propiophenone (amfepramone), (\pm)- α -methylphenethylamine (amphetamine), 2-(α -methylphenethylamino)-2-phenylacetonitrile (amphetaminil), 5-ethyl-5-isopentylbarbituric acid (amobarbital), anileridine, apocodeine, 5,5-diethylbarbituric acid (barbital), benzylmorphine, bezitramide, 7-bromo-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepine-2(3H)-one (bromazepam), 2-bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a] [1,4]diazepine (brotizolam), 17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-timethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (buprenorphine), 5-butyl-5-ethylbarbituric acid (butobarbital), butorphanol, (7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl) dimethylcarbamate (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-phenyl-1-propanol (cathine/D-norpseudoephedrine), 7-chloro-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamine 4-oxide (chlordiazepoxide), 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione (clobazam), 5-(2-chlorophenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (clonazepam), clonitazene, 7-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylic acid (clorazepate), 5-(2-chlorophenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-one (clotiazepam), 10-chloro-11b-(2-chlorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-one (cloxazolam), (-)-methyl-[3 β -benzyloxy-2 β (1 α H,5 α H)-tropane carboxylate] (cocaine), 4,5 α -epoxy-8-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (codeine), 5-(1 cyclohexenyl)-5-ethyl barbituric acid (cyclobarbital), cyclophphan, cyprenorphine, 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (delorazepam), desomorphine, dextromoramide, (+)-(1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionate (dextropropoxyphene), dezo-cine, diampromide, diamorphone, 7-chloro-1-methyl-5-phe-

nyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (diazepam), 4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (dihydrocodeine), 4,5 α -epoxy-17-methyl-3,6a-morphinan-diol (dihydromorphine), dimenoxadol, dimephetamine, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, (6aR, 10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (dronabinol), eptazocine, 8-chloro-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepine (estazolam), ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethyl [7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate](ethyl loflazepate), 4,5 α -epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (ethylmorphine), etonitazene, 4,5 α -epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-ethenomorphinan-3-ol (etorphine), N-ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamine (fencamfamine), 7-[2-(α -methylphenethylamino)ethyl]-theophylline (fenethylline), 3-(α -methylphenethylamino)propionitrile (fenproporex), N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide (fentanyl), 7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (fludiazepam), 5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (flunitrzepam), 7-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (flurazepam), 7-chloro-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-one (haloxazolam), heroin, 4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (hydrocodone), 4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanone (hydromorphone), hydroxypethidine, isomethadone, hydroxymethylmorphinan, 11-chloro-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepine-4,7(6H)-dione (ketazolam), 1-[4-(3-hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanone (ketobemidone), (3S,6S)-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-yl acetate (levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-dimethylamino-4,4-diphenol-3-heptanone (levomethadone), (-)-17-methyl-3-morphinanol (levorphanol), levophenacylmorphane, lofentanil, 6-(2-chlorophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylene)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin-1(4)-one (loprazolam), 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (lorazepam), 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (lormetazepam), 5-(4-chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazopine (medazepam), N-(3-chloropropyl)- α -methylphenethylamine (mefenorex), meperidine, 2-methyl-2-propyltrimethylene dicarbamate (meprobamate), meptazinol, metazocine, methylmorphine, N, α -dimethylphenethylamine (methamphetamine), (\pm)-6-dimethylamino-4,4-diphenol-3-heptanone (methadone), 2-methyl-3-o-toly-4(3H)-quinazolinone (methaqualone), methyl[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetate](methylphenidate), 5-ethyl-1-methyl-5-phenylbarbituric acid (methylphenobarbital), 3,3-diethyl-5-methyl-2,4-piperidinedione (methyprylon), metopon, 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5a][1,4]benzodiazepine (midazolam), 2-(benzhydrilsulfinyl)acetamide (modafinil), 4,5 α -epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (morphine), myrophine, (\pm)-trans-3-(1,1-dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo-[b,d]pyran-9(6 α H)-one (nabilone), nalbuphene, nalorphine, narceine, nicomorphine, 1-methyl-

7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (nimetazepam), 7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (nitrazepam), 7-chloro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (nordazepam), norlevorphanol, 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanone (normethadone), normorphine, norpipanone, the exudation from plants belonging to the species *Papaver somniferum* (opium), 7-chloro-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (oxazepam), (cis-trans)-10-chloro-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-one (oxazolam), 4,5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (oxycodone), oxymorphone, plants and parts of plants belonging to the species *Papaver somniferum* (including the subspecies *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-5-phenyl-4-oxazolidinone (pemoline), 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (pentazocine), 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid (pentobarbital), ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinecarboxylate) (pethidine), phenadoxone, phenomorphone, phenazocine, phenoperidine, piminodine, pholcodeine, 3-methyl-2-phenylmorpholine (phenmetrazine), 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid (phenobarbital), α,α -dimethylphenethylamine (phentermine), 7-chloro-5-phenyl-1-(2-propynyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (pinazepam), α -(2-piperidyl)benzhydryl alcohol (piradrol), 1'-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidine]-4'-carboxamide (piritramide), 7-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (prazepam), profadol, proheptazine, promedol, properidine, propoxyphene, N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamide, methyl {3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoate} (remifentanil), 5-sec-butyl-5-ethylbarbituric acid (secbutabarbital), 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid (secobarbital), N-{4-methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilide (sufentanil), 7-chloro-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (temazepam), 7-chloro-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one (tetrazepam), ethyl (2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexene-1-carboxylate) (tilidine (cis and trans)), tramadol, 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine (triazolam), 5-(1-methylbutyl)-5-vinylbarbituric acid (vinylbital), (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol, (1R,2R,4S)-2-(dimethylamino)methyl-4-(p-fluorobenzzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, (1S,2S)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol, preferably as racemate, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(4-isobutoxy-phenyl)-propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionate, (RR-SS)-2-acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-chloro-2-hydroxy-benzoic acid

3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methylbenzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-5-nitro-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carboxylic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester together with corresponding stereoisomeric compounds, in each case the corresponding derivatives thereof, in particular amides, esters or ethers, and in each case the physiologically acceptable compounds thereof, in particular the salts and solvates thereof, particularly preferably hydrochlorides.

[0029] The dosage forms produced according to the invention are particularly suitable for preventing abuse of an opioid active ingredient selected from among the group comprising oxycodone, hydromorphone, morphine, tramadol and the physiologically acceptable derivatives or compounds thereof, preferably the salts and solvates thereof, preferably the hydrochlorides thereof.

[0030] The dosage forms produced according to the invention are furthermore in particular suitable for preventing abuse of an opioid active ingredient selected from among the group comprising (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimethylaminonethyl-cyclohexyl)phenol, the physiologically acceptable salts thereof, preferably hydrochlorides, physiologically acceptable enantiomers, stereoisomers, diastereomers and racemates and the physiologically acceptable derivatives thereof, preferably ethers, esters or amides.

[0031] These compounds and the process for the production thereof are described in EP-A-693475 and EP-A-780369 respectively. The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

[0032] In order to achieve the necessary breaking strength, at least one synthetic or natural polymer (C) which has a breaking strength, measured using the method disclosed in the present application, of at least 500 N is used in the process according to the invention. At least one polymer selected from the group comprising polyalkylene oxides, preferably polymethylene oxide, polyethylene oxide, polypropylene oxide; polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, polycarbonate, polystyrene, polyacrylate, copolymers thereof, and mixtures of at least two of the stated polymers is preferably used for this purpose. High molecular weight, thermoplastic polyalkylene oxides are preferred. High molecular weight polyethylene oxides with a molecular weight of at least 0.5 million, preferably of at least 1 million to 15 million, determined by rheological measurements, are particularly preferred. These polymers have a viscosity at 25° C. of 4500 to 17600 cP, measured on a 5 wt. % aqueous solution using a model RVF Brookfield viscosimeter (spindle no. 2/rotational speed 2 rpm), of 400 to 4000 cP, measured on a 2 wt. % aqueous solution using the stated viscosimeter (spindle no. 1 or 3/rotational speed 10 rpm) or of 1650 to 10000 cP, measured on a 1 wt. % aqueous solution using the stated viscosimeter (spindle no. 2/rotational speed 2 rpm).

[0033] The polymers are preferably used in powder form. They should be soluble in water.

[0034] In order to achieve the necessary breaking strength with the processes according to the invention, it is furthermore possible additionally to use at least one natural or synthetic wax (D) with a breaking strength, measured using the method disclosed in the present application, of at least 500 N. Waxes with a softening point of at least 60° C. are preferred. Carnauba wax and beeswax are particularly preferred. Carnauba wax is very particularly preferred. Carnauba wax is a natural wax which is obtained from the leaves of the carnauba palm and has a softening point of at least 80° C. When the wax component is additionally used, it is used together with at least one polymer (C) in quantities such that the dosage form produced according to the invention has a breaking strength of at least 500 N.

[0035] Component (C) is preferably used in a quantity of 20 to 99.9 wt. %, particularly preferably of at least 30 wt. %, very particularly preferably of at least 40 wt. %, relative to the total weight the dosage form.

[0036] Auxiliary substances (B) which may be used are those known auxiliary substances which are conventional for the formulation of solid dosage forms. These are preferably plasticisers, such as triacetin and polyethylene glycol, auxiliary substances which influence active ingredient release, preferably hydrophobic or hydrophilic, preferably hydrophilic polymers, very particularly preferably hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose, and/or antioxidants. Polymers, particularly preferably cellulose ethers, cellulose esters and/or acrylic resins are preferably used as hydrophilic matrix materials. Ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof, such as the salts, amides or esters thereof are very particularly preferably used as matrix materials. Suitable antioxidants are ascorbic acid, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, salts of ascorbic acid, monothioglycerol, phosphorous acid, vitamin C, vitamin E and the derivatives thereof, sodium bisulfite, particularly preferably butylhydroxytoluene (BHT) or butylhydroxyanisole (BHA) and α -tocopherol.

[0037] The antioxidant is preferably used in quantities of 0.01 to 10 wt. %, preferably of 0.03 to 5 wt. %, relative to the total weight of the dosage form.

[0038] To perform the process according to the invention, at least one active ingredient with potential for abuse (A), at least one polymer (C) and optionally a wax (D), optionally at least one of the further optionally present abuse-preventing components (a) to (f) listed below and optionally present auxiliary substances (B) such as antioxidants, plasticisers and/or delayed-release auxiliary substances are processed with the addition of a solvent for the polymer (C) to yield the dosage form.

[0039] To this end, components (A), (B), (C) and the optionally present component (D) and optionally at least one of the optionally present further abuse-preventing components (a) to (f) are mixed or, if necessary, separately mixed with addition of component (C) and optionally component (D) and the resultant formulation mixture or the resultant formulation mixtures, after addition of the solvent and optionally after granulation, are shaped to yield the dosage form.

[0040] Mixing of components (A), (B), (C) and optionally (D) and of the optionally present further components (a) to (f) with components (C) and the optionally present component (D) optionally proceeds in each case in a mixer known to the person skilled in the art. The mixer may, for example, be a roll mixer, shaking mixer, shear mixer or compulsory mixer.

[0041] The solvent for the polymer (C) is added at least in such quantities that the formulation mixture is uniformly moistened.

[0042] Solvents which are suitable as the solvent for the polymer (C) are preferably aqueous solvents, such as water, mixtures of water and aliphatic alcohols, preferably alcohols with C₁ to C₆, esters, ethers, hydrocarbons, particularly preferably distilled water, alone or mixed with short-chain alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, butanol to yield aqueous alcohol solutions.

[0043] The solvent is preferably added by stirring. The uniformly moistened composition is then dried. Drying preferably proceeds with exposure to heat at temperatures at which it is possible to rule out any discolouration of the composition. This temperature may be established by simple preliminary testing.

[0044] Before or after drying, the composition may be divided into sub-portions which preferably in each case correspond to the mass of a unit of the dosage form. The corresponding dried portions are then shaped to yield the dosage form.

[0045] This is preferably achieved by using tablet presses.

[0046] The formulation mixture may also be moistened in such a manner that, before addition of the solvent, the formulation mixture is divided, preferably in moulds, into sub-portions, is dispersed in a liquid dispersant with stirring and then the solvent is added. The polymer component (C) is not soluble in the dispersant, which must be miscible with the solvent.

[0047] Suitable dispersants are preferably hydrophilic solvents, such as aliphatic alcohols, ketones, esters. Short-chain alcohols are preferably used.

[0048] Alternatively, the formulation mixture may also be moistened in such a manner that the solvent may be incorporated into the formulation mixture as a foam. Such a foam of the solvent is preferably produced with the assistance of a high-speed mixer, preferably with the addition of conventional foam stabilisers. Suitable stabilisers are, for example, hydrophilic polymers such as

for example hydroxypropylmethylcellulose.

[0049] The foam is also preferably incorporated into the formulation mixture with stirring, a granulated composition so preferably being obtained.

[0050] Before or after being divided into sub-portions, which preferably correspond to the mass of a unit of the dosage form, the granulated composition is dried and then shaped into the dosage form.

[0051] Drying and shaping may preferably proceed as described above.

[0052] The process according to the invention may also be performed in such a manner that solvent is added to the formulation mixture in such a quantity that a shapeable paste is obtained.

[0053] Before or after being dried, which may proceed as explained above, such a paste may be divided into sub-portions and the dried portions, after further division in each case into a portion corresponding to the mass of a unit of the dosage form, are shaped or converted to yield the dosage form.

[0054] It is here possible to form the sub-portions in the form of strands, which may be produced with the assistance of a screen or a strand former. The dried strands are preferably singulated and shaped to yield the dosage form. This shaping preferably proceeds with the assistance of a tablet press, using shaping rollers or shaping belts equipped with rollers.

[0055] It is also possible to convert the paste into a planar structure and to stamp the dosage form out of it once it has dried.

[0056] The paste is advantageously processed with an extruder, wherein, depending on the configuration of the extrusion die, strands or planar structures articles are produced, which are singulated by chopping, cutting or stamping. The singulated sub-portions may be shaped or formed as described above to yield the dosage form. Corresponding apparatuses are known to the person skilled in the art.

[0057] The process according to the invention may here be performed continuously or discontinuously.

[0058] It is also possible to add solvent to the formulation mixture in such a quantity that at least the polymer component (C) is dissolved. Such a solution or dispersion/suspension is preferably converted into a planar structure, an extruder with a flat die preferably being used or the solution being cast onto a planar support.

[0059] As stated above, after drying, the dosage forms may be obtained from the planar structures by stamping or calendering. It is also possible, as stated above, to convert the solution into strands and to singulate these, preferably after they have been dried, and shape them to yield the dosage form.

[0060] Alternatively, the solution may also be divided into portions such that, after drying, they each correspond to the mass of a unit of the dosage form, with moulds which already correspond to the shape of the unit of the dosage form preferably being used for this purpose.

[0061] If the solution is divided into any desired portions, the portions may, after drying, optionally be combined again and be shaped to form the dosage form, being for example packaged in a capsule or press-moulded to form a tablet.

[0062] The formulation mixtures combined with solvent are preferably processed at temperatures of 20° C. to 40° C., wherein, apart from during drying to remove the solvent and the optionally present dispersant, no higher temperatures are used. After shaping to yield the dosage form, further drying corresponding to the above-described drying may optionally be performed.

[0063] As already explained, the dosage form produced according to the invention may assume multiparticulate form, preferably the form of microtablets, microcapsules, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets, optionally packaged in capsules or press-moulded into tablets, preferably for oral administration. The multiparticulate

forms preferably have a size or size distribution in the range from 0.1 to 3 mm, particularly preferably in the range from 0.5 to 2 mm. Depending on the desired dosage form, conventional auxiliary substances (B) are optionally also used for the formulation of the dosage form.

[0064] The dosage forms obtained by the process according to the invention are distinguished in that, by virtue of their hardness of at least 500 N, they cannot be pulverised with the assistance of conventional comminution means available to an abuser, such as a pestle and mortar. This virtually rules out oral, parenteral, in particular intravenous, or nasal abuse. However, in order to prevent any possible abuse of the dosage forms produced according to the invention, in a preferred embodiment, the dosage forms according to the invention may contain further abuse-complicating or -preventing agents as auxiliary substances (B).

[0065] The abuse-proofed dosage form produced according to the invention, which comprises, apart from one or more active ingredients with potential for abuse (A), at least one hardening polymer (C) and optionally at least one wax (D), may accordingly also comprise at least one of the following components (a)-(f) as auxiliary substances (B):

[0066] (a) at least one substance which irritates the nasal passages and/or pharynx,

[0067] (b) at least one viscosity-increasing agent, which, with the assistance of a necessary minimum quantity of an aqueous liquid, preferably as an aqueous extract obtained from the dosage form, forms a gel which preferably remains visually distinguishable when introduced into a further quantity of an aqueous liquid,

[0068] (c) at least one antagonist for each of the active ingredients with potential for abuse,

[0069] (d) at least one emetic,

[0070] (e) at least one dye as an aversive agent,

[0071] (f) at least one bitter substance.

[0072] Components (a) to (f) are additionally each individually suitable for abuse-proofing the dosage form obtained according to the invention. Accordingly, component (a) is preferably suitable for proofing the dosage form against nasal, oral and/or parenteral, preferably intravenous, abuse, component (b) is preferably suitable for proofing against parenteral, particularly preferably intravenous and/or nasal abuse, component (c) is preferably suitable for proofing against nasal and/or parenteral, particularly preferably intravenous, abuse, component (d) is preferably suitable for proofing against parenteral, particularly preferably intravenous, and/or oral and/or nasal abuse, component (e) is suitable as a visual deterrent against oral or parenteral abuse and component (f) is suitable for proofing against oral or nasal abuse. Combined use according to the invention of at least one of the above-stated components makes it possible still more effectively to prevent abuse of dosage forms obtained by the process according to the invention.

[0073] For example, the dosage form obtained according to the invention may also comprise two or more of components (a)-(f) in a combination, preferably (a), (b) and optionally (c) and/or (f) and/or (e) or (a), (b) and optionally (d) and/or (f) and/or (e).

[0074] In another embodiment, the dosage form obtained according to the invention may comprise all of components (a)-(f).

[0075] If the dosage form obtained according to the invention comprises an abuse-preventing component (a), substances which irritate the nasal passages and/or pharynx which may be considered according to the invention are any substances which, when administered accordingly via the nasal passages and/or pharynx, bring about a physical reaction which is either so unpleasant for the abuser that he/she does not wish to or cannot continue administration, for example burning, or physiologically counteracts taking of the corresponding active ingredient, for example due to increased nasal secretion or sneezing. These substances which conventionally irritate the nasal passages and/or pharynx may also bring about a very unpleasant sensation or even unbearable pain when administered parenterally, in particular intravenously, such that the abuser does not wish to or cannot continue taking the substance.

[0076] Particularly suitable substances which irritate the nasal passages and/or pharynx are those which cause burning, itching, an urge to sneeze, increased formation of secretions or a combination of at least two of these stimuli. Appropriate substances and the quantities thereof which are conventionally to be used are known per se to the person skilled in the art or may be identified by simple preliminary testing.

[0077] The substance which irritates the nasal passages and/or pharynx of component (a) is preferably based on one or more constituents or one or more plant parts of at least one hot substance drug.

[0078] Corresponding hot substance drugs are known per se to the person skilled in the art and are described, for example, in "Pharmazeutische Biologie—Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd., revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, pages 82 et seq. The corresponding description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

[0079] A dosage unit is taken to mean a separate or separable administration unit, such as for example a tablet or a capsule.

[0080] One or more constituents of at least one hot substance drug selected from the group consisting of *Allii sativi* bulbus (garlic), *Asari rhizoma cum herba* (*Asarum* root and leaves), *Calami rhizoma* (calamus root), *Capsici fructus* (*capsicum*), *Capsici fructus acer* (cayenne pepper), *Curcumae longae rhizoma* (turmeric root), *Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (Javanese turmeric root), *Galangae rhizoma* (galangal root), *Myristicae semen* (nutmeg), *Piperis nigri* fructus (pepper), *Sinapis albae* semen (white mustard seed), *Sinapis nigri* semen (black mustard seed), *Zedoariae rhizoma* (zedoary root) and *Zingibers rhizoma* (ginger root), particularly preferably from the group consisting of *Capsici fructus* (*capsicum*), *Capsici fructus acer* (cayenne pepper) and *Piperis nigri* fructus (pepper) may preferably be added as component (a) to the dosage form according to the invention.

[0081] The constituents of the hot substance drugs preferably comprise α -methoxy(methylphenol compounds, acid

amide compounds, mustard oils or sulfide compounds or compounds derived therefrom.

[0082] Particularly preferably, at least one constituent of the hot substance drugs is selected from the group consisting of myristicin, elemicin, isoeugenol, α -asarone, safrole, gingerols, xanthorrhizol, capsaicinoids, preferably capsaicin, capsaicin derivatives, such as N-vanillyl-9E-octadecenamide, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin, norcapsaicin and nomorcapsaicin, piperine, preferably trans-piperine, glucosinolates, preferably based on non-volatile mustard oils, particularly preferably based on p-hydroxybenzyl mustard oil, methylmercapto mustard oil or methylsulfonyl mustard oil, and compounds derived from these constituents.

[0083] The dosage form obtained according to the invention may preferably contain the plant parts of the corresponding hot substance drugs in a quantity of 0.01 to 30 wt. %, particularly preferably of 0.1 to 0.5 wt. %, in each case relative to the total weight of the dosage unit.

[0084] If one or more constituents of corresponding hot substance drugs are used, the quantity thereof in a dosage unit obtained according to the invention preferably amounts to 0.001 to 0.005 wt. %, relative to the total weight of the dosage unit

[0085] Another option for preventing abuse of the dosage form obtained according to the invention consists in adding at least one viscosity-increasing agent as a further abuse-preventing component (b) to the dosage form, which, with the assistance of a necessary minimum quantity of an aqueous liquid, preferably as an aqueous extract obtained from the dosage form, forms a gel which is virtually impossible to administer safely and preferably remains visually distinguishable when introduced into a further quantity of an aqueous liquid.

[0086] For the purposes of the present invention, visually distinguishable means that the active ingredient-containing gel formed with the assistance of a necessary minimum quantity of aqueous liquid, when introduced, preferably with the assistance of a hypodermic needle, into a further quantity of aqueous liquid at 37° C., remains substantially insoluble and cohesive and cannot straightforwardly be dispersed in such a manner that it can safely be administered parenterally, in particular intravenously. The material preferably remains visually distinguishable for at least one minute, preferably for at least 10 minutes.

[0087] The increased viscosity of the extract makes it more difficult or even impossible for it to be passed through a needle or injected. If the gel remains visually distinguishable, this means that the gel obtained on introduction into a further quantity of aqueous liquid, for example by injection into blood, initially remains in the form of a largely cohesive thread, which, while it may indeed be broken up mechanically into smaller fragments, cannot be dispersed or even dissolved in such a manner that it can safely be administered parenterally, in particular intravenously. In combination with at least one optionally present component (a) to (e), this additionally leads to unpleasant burning, vomiting, bad flavour and/or visual deterrence.

[0088] Intravenous administration of such a gel would most probably result in obstruction of blood vessels, associated with serious damage to the health of the abuser.

[0089] In order to verify whether a viscosity-increasing agent is suitable as component (b) for use in the dosage form obtained according to the invention, the active ingredient is mixed with the viscosity-increasing agent and suspended in 10 ml of water at a temperature of 25° C. If this results in the formation of a gel which fulfils the above-stated conditions, the corresponding viscosity-increasing agent is suitable for additionally preventing or averting abuse of the dosage forms obtained according to the invention.

[0090] If component (b) is added to the dosage form obtained according to the invention, one or more viscosity-increasing agents are used which are selected from the group comprising microcrystalline cellulose with 11 wt. % carboxymethylcellulose sodium (Avicel® RC 591), carboxymethylcellulose sodium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), polyacrylic acid (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), locust bean flour (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectins, preferably from pectin fruit and apples (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), waxy maize starch (C*Gel 04201®), sodium alginate (Frimulsion ALG (E401)®), guar flour (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota carrageenan (Frimulsion D021®), karaya gum, gellan gum (Keltogel F®, Keltogel LT100®), galactomannan (Meyprogat 150®), tara stone flour (Polygum 43/1®), propylene glycol alginate (Protanal-Ester SD-LB®), sodium hyaluronate, tragacanth, tara gum (Vidogum SP 200®), fermented polysaccharide welan gum (K1A96), xanthan gum (Xantural 180®). Xanthans are particularly preferred. The names stated in brackets are the trade names by which the materials are known commercially. In general, a quantity of 0.1 to 20 wt. %, particularly preferably of 0.1 to 15 wt. %, relative to the total weight of the dosage form, of the stated viscosity-increasing agent(s) is sufficient to fulfil the above-stated conditions.

[0091] The component (b) viscosity-increasing agents, where provided, are preferably present in the dosage form obtained according to the invention in quantities of ≥ 5 mg per dosage unit, i.e. per administration unit.

[0092] In a particularly preferred embodiment of the present invention, the viscosity-increasing agents used as component (b) are those which, on extraction from the dosage form with the necessary minimum quantity of aqueous liquid, form a gel which encloses air bubbles. The resultant gels are distinguished by a turbid appearance, which provides the potential abuser with an additional optical warning and discourages him/her from administering the gel parenterally.

[0093] Component (c) may also optionally serve as an additional viscosity-increasing agent, which forms a gel with the assistance of a necessary minimum quantity of aqueous liquid.

[0094] It is also possible to formulate the viscosity-increasing agents and the other constituents in the dosage form obtained according to the invention in a mutually spatially separated arrangement.

[0095] In order to discourage and prevent abuse, the dosage form obtained according to the invention may furthermore comprise component (c), namely one or more antagonists for the active ingredient or active ingredients with potential for abuse, wherein the antagonists are pref-

erably spatially separated from the remaining constituents of the dosage form obtained according to the invention and, when correctly used, do not exert any effect.

[0096] Suitable antagonists for preventing abuse of the active ingredients are known per se to the person skilled in the art and may be present in the dosage form according to the invention as such or in the form of corresponding derivatives, in particular esters or ethers, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the salts or solvates thereof.

[0097] If the active ingredient present in the dosage form is an opioid, the antagonist used is preferably an antagonist selected from the group comprising naloxone, naltrexone, nalnafene, nalid, nalmexone, nalorphine or naluphine, in each case optionally in the form of a corresponding physiologically acceptable compound, in particular in the form of a base, a salt or solvate. The corresponding antagonists, where component (c) is provided, are preferably used in a quantity of ≥ 1 mg, particularly preferably in a quantity of 3 to 100 mg, very particularly preferably in a quantity of 5 to 50 mg per dosage form, i.e. per administration unit.

[0098] If the dosage form obtained according to the invention comprises a stimulant as active ingredient, the antagonist is preferably a neuroleptic, preferably at least one compound selected from the group consisting of haloperidol, promethazine, fluphenazine, perphenazine, levomepromazine, thioridazine, perazine, chlorpromazine, chlorprothixine, zuclopentixol, flupentixol, prothipendyl, zotepine, benperidol, pipamperone, melperone and bromperidol.

[0099] The dosage form obtained according to the invention preferably comprises these antagonists in a conventional therapeutic dose known to the person skilled in the art, particularly preferably in a quantity of twice to three times the conventional dose per administration unit.

[0100] If the combination to further discourage and prevent abuse of the dosage form produced according to the invention also comprises component (d), it may comprise at least one emetic, which is preferably present in a spatially separated arrangement from the other components of the dosage form produced according to the invention and, when correctly used, is intended not to exert its effect in the body.

[0101] Suitable emetics for additionally preventing abuse of an active ingredient are known per se to the person skilled in the art and may be present in the dosage form obtained according to the invention as such or in the form of corresponding derivatives, in particular esters or ethers, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the salts or solvates thereof.

[0102] An emetic based on one or more constituents of ipecacuanha (ipecac) root, preferably based on the constituent emetine may preferably be considered in the dosage form obtained according to the invention, as are, for example, described in "Pharmazeutische Biologie—Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd, revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. The corresponding literature description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

[0103] The dosage form obtained according to the invention may preferably comprise the emetic emetine as component (d), preferably in a quantity of ≥ 3 mg, particularly preferably of ≥ 10 mg and very particularly preferably in a quantity of ≥ 20 mg per dosage form, i.e. administration unit.

[0104] Apomorphine may likewise preferably be used as an emetic for additional abuse proofing, preferably in a quantity of preferably ≥ 3 mg, particularly preferably of ≥ 5 mg and very particularly preferably of ≥ 7 mg per administration unit.

[0105] If the dosage form obtained according to the invention contains component (e) as an additional abuse-preventing auxiliary substance, the use of such a dye brings about an intense coloration of a corresponding aqueous solution, in particular when the attempt is made to extract the active ingredient for parenteral, preferably intravenous administration, which coloration may act as a deterrent to the potential abuser. Oral abuse, which conventionally begins by means of aqueous extraction of the active ingredient, may also be prevented by this coloration. Suitable dyes and the quantities required for the necessary deterrence may be found in WO 03/015531, wherein the corresponding disclosure should be deemed to be part of the present disclosure and is hereby introduced as a reference.

[0106] If the dosage form obtained according to the invention contains component (f) as an additional abuse-preventing auxiliary substance, this addition of at least one bitter substance and the consequent impairment of the flavour of the dosage form additionally prevents oral and/or nasal abuse

[0107] Suitable bitter substances and the quantities effective for use may be found in US-2003/0064099 A1, the corresponding disclosure of which should be deemed to be the disclosure of the present application and is hereby introduced as a reference. Suitable bitter substances are preferably aromatic oils, preferably peppermint oil, eucalyptus oil, bitter almond oil, menthol, fruit aroma substances, preferably aroma substances from lemons, oranges, limes, grapefruit or mixtures thereof, and/or denatonium benzoate (Bitrex®). Denatonium benzoate is particularly preferred.

[0108] The solid dosage form obtained according to the invention is suitable not only for oral, but also for vaginal or rectal administration, but is preferably for oral intake. The dosage form is preferably not in film form. The dosage form according to the invention may assume multiparticulate form, preferably cylindrical form, the form of microtablets, microcapsules, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets, optionally packaged in capsules or press-moulded into tablets, preferably for oral administration. The multiparticulate forms preferably have a size or size distribution in the range from 0.1 to 3 mm, particularly preferably in the range from 0.5 to 2 mm. Depending on the desired dosage form, conventional auxiliary substances (B) are optionally also used for the formulation of the dosage form.

[0109] In a further preferred embodiment, the dosage form obtained according to the invention assumes the form of a tablet, a capsule or is in the form of an oral osmotic therapeutic system (OROS), preferably if at least one further abuse-preventing component (a)-(f) is also present.

[0110] If components (c) and/or (d) and/or (f) are present in the dosage form obtained according to the invention, care must be taken to ensure that they are formulated in such a manner or are present in such a low dose that, when correctly administered, the dosage form is able to bring about virtually no effect which impairs the patient or the efficacy of the active ingredient.

[0111] If the dosage form obtained according to the invention contains component (d) and/or (f), the dosage must be selected such that, when correctly orally administered, no negative effect is caused. If, however, the intended dosage is exceeded in the event of abuse, nausea or an inclination to vomit or a bad flavour are produced. The particular quantity of component (d) and/or (f) which can still be tolerated by the patient in the event of correct oral administration may be determined by the person skilled in the art by simple preliminary testing.

[0112] If, however, irrespective of the fact that the further dosage form produced according to the invention is virtually impossible to pulverise, components (c) and/or (d) and/or (f) are used to protect the dosage form, these components should preferably be used at a dosage which is sufficiently high that, when abusively administered, they bring about an intense negative effect on the abuser. This is preferably achieved by spatial separation of at least the active ingredient or active ingredients from components (c) and/or (d) and/or (f), wherein the active ingredient or active ingredients is/are present in at least one subunit (X) and components (c) and/or (d) and/or (f) is/are present in at least one subunit (Y), and wherein, when the dosage form is correctly administered, components (c), (d) and (f) do not exert their effect on taking and/or in the body and the remaining components of the formulation, in particular component (C) and optionally (D), are identical.

[0113] If the dosage form obtained according to the invention comprises at least 2 of components (c) and (d) or (f), these may each be present in the same or different subunits (Y). Preferably, when present, all the components (c) and (d) and (f) are present in one and the same subunit (Y).

[0114] For the purposes of the present invention, subunits are solid formulations, which in each case, apart from conventional auxiliary substances known to the person skilled in the art, contain the active ingredient(s), at least one polymer (C) and the optionally present component (D) and optionally at least one of the optionally present components (a) and/or (b) and/or (e) or in each case at least one polymer (C) and optionally (D) and the antagonist(s) and/or emetic(s) and/or component (e) and/or component (f) and optionally at least one of the optionally present components (a) and/or (b). Care must here be taken to ensure that each of the stated subunits is formulated in accordance with the above-stated process according to the invention.

[0115] One substantial advantage of the separated formulation of active ingredients from components (c) or (d) or (f) in subunits (X) and (Y) of the dosage form produced according to the invention is that, when correctly administered, components (c) and/or (d) and/or (f) are hardly released on taking and/or in the body or are released in such small quantities that they exert no effect which impairs the patient or therapeutic success or, on passing through the patients body, they are only liberated in locations where they cannot be sufficiently absorbed to be effective. When the

dosage form is correctly administered, preferably hardly any of components (c) and/or (d) and/or (f) is released into the patients body or they go unnoticed by the patient.

[0116] The person skilled in the art will understand that the above-stated conditions may vary as a function of the particular components (c), (d) and/or (f) used and of the formulation of the subunits or the dosage form. The optimum formulation for the particular dosage form may be determined by simple preliminary testing. What is vital is that each subunit contains the polymer (C) and optionally component (D) and has been formulated in the stated manner and produced according to the invention

[0117] Should, contrary to expectations, the abuser succeed in comminuting such a dosage form produced according to the invention, which comprises components (c) and/or (e) and/or (d) and/or (f) in subunits (Y), for the purpose of abusing the active ingredient and obtain a powder which is extracted with a suitable extracting agent, not only the active ingredient but also the particular component (c) and/or (e) and/or (f) and/or (d) will be obtained in a form in which it cannot readily be separated from the active ingredient, such that when the dosage form which has been tampered with is administered, in particular by oral and/or parenteral administration, it will exert its effect on taking and/or in the body combined with an additional negative effect on the abuser corresponding to component (c) and/or (d) and/or (f) or, when the attempt is made to extract the active ingredient, the coloration will act as a deterrent and so prevent abuse of the dosage form.

[0118] A dosage form in which the active ingredient or active ingredients is/are spatially separated from components (c), (d) and/or (e), preferably by formulation in different subunits, may be formulated according to the invention in many different ways, wherein the corresponding subunits in the dosage form may each be present in any desired spatial arrangement relative to one another, provided that the above-stated conditions for the release of components (c) and/or (d) are fulfilled.

[0119] The person skilled in the art will understand that component(s) (a) and/or (b) which are optionally also present may preferably be formulated in the dosage form produced according to the invention both in the particular subunits (X) and (Y) and in the form of independent subunits corresponding to subunits (X) and (Y), provided that neither the abuse-proofing nor the active ingredient release in the event of correct administration is impaired by the nature of the formulation and the polymer (C) and optionally (D) is preferably included in the formulation and formulation is carried out in accordance with the above-stated process in order to achieve the necessary hardness.

[0120] In a preferred embodiment of the dosage form produced according to the invention, subunits (X) and (Y) are present in multiparticulate form, wherein microtablets, microcapsules, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets are preferred and the same form, i.e. shape, is selected for both subunit (X) and subunit (Y), such that it is not possible to separate subunits (X) from (Y), for example by mechanical selection. The multiparticulate forms are preferably of a size in the range from 0.1 to 3 mm, preferably of 0.5 to 2 mm.

[0121] The subunits (X) and (Y) in multiparticulate form may also preferably be packaged in a capsule or be press-

moulded into a tablet, wherein the final formulation in each case proceeds in such a manner that the subunits (X) and (Y) are also retained in the resultant dosage form.

[0122] The multiparticulate subunits (X) and (Y) of identical shape should also not be visually distinguishable from one another so that the abuser cannot separate them from one another by simple sorting. This may, for example, be achieved by the application of identical coatings which, apart from this disguising function, may also incorporate further functions, such as, for example, delayed release of one or more active ingredients or provision of a finish resistant to gastric juices on the particular subunits.

[0123] The multiparticulate subunits may also be formulated as an oral dosage form as a slurry or suspension in pharmaceutically safe suspending media.

[0124] In a further preferred embodiment of the present invention, subunits (X) and (Y) are in each case arranged in layers relative to one another.

[0125] The layered subunits (X) and (Y) are preferably arranged for this purpose vertically or horizontally relative to one another in the dosage form produced according to the invention, wherein in each case one or more layered subunits (X) and one or more layered subunits (Y) may be present in the dosage form, such that, apart from the preferred layer sequences (X)-(Y) or (X)-(Y)-(X), any desired other layer sequences may be considered, optionally in combination with layers containing components (a) and/or (b).

[0126] Another preferred dosage form produced according to the invention is one in which subunit (Y) forms a core which is completely enclosed by subunit (X), wherein a separation layer (Z) may be present between said layers. Such a structure is preferably also suitable for the above-stated multiparticulate forms, wherein both subunits (X) and (Y) and an optionally present separation layer (Z), which must satisfy the hardness requirement according to the invention, are formulated in one and the same multiparticulate form.

[0127] In a further preferred embodiment of the dosage form produced according to the invention, the subunit (X) forms a core, which is enclosed by subunit (Y), wherein the latter comprises at least one channel which leads from the core to the surface of the dosage form.

[0128] The dosage form produced according to the invention may comprise, between one layer of the subunit (X) and one layer of the subunit (Y), in each case one or more, preferably one, optionally swellable separation layer (Z) which serves to separate subunit (X) spatially from (Y).

[0129] If the dosage form produced according to the invention comprises the layered subunits (X) and (Y) and an optionally present separation layer (Z) in an at least partially vertical or horizontal arrangement, the dosage form preferably takes the form of a tablet or a laminate.

[0130] In one particularly preferred embodiment, the entirety of the free surface of subunit (Y) and optionally at least part of the free surface of subunit(s) (X) and optionally at least part of the free surface of the optionally present separation layer(s) (Z) may be coated with at least one barrier layer (Z') which prevents release of component (c) and/or (e) and/or (d) and/or (f). The barrier layer (Z') must also fulfil the hardness conditions according to the invention.

[0131] Another particularly preferred embodiment of the dosage form produced according to the invention comprises a vertical or horizontal arrangement of the layers of subunits (X) and (Y) and at least one push layer (p) arranged therebetween, and optionally a separation layer (Z), in which dosage form the entirety of the free surface of the layer structure consisting of subunits (X) and (Y), the push layer and the optionally present separation layer (Z) is provided with a semipermeable coating (E), which is permeable to a release medium, i.e. conventionally a physiological liquid, but substantially impermeable to the active ingredient and to component (c) and/or (d) and/or (f), and wherein this coating (E) comprises at least one opening for release of the active ingredient in the area of subunit (X).

[0132] A corresponding dosage form is known to the person skilled in the art, for example under the name oral osmotic therapeutic system (OROS), as are suitable materials and methods for the production thereof, inter alia from U.S. Pat. No. 4,612,008, U.S. Pat. No. 4,765,989 and U.S. Pat. No. 4,783,337. The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

[0133] In a further preferred embodiment, the subunit (X) of the dosage form produced according to the invention is in the form of a tablet, the edge face and optionally one of the two main faces of which is covered with a barrier layer (Z') containing component (c) and/or (d) and/or (f).

[0134] The person skilled in the art will understand that the auxiliary substances of the subunit(s) (X) or (Y) and of the optionally present separation layer(s) (Z) and/or of the barrier layer(s) (Z') used in the formulation according to the invention of the dosage form will vary as a function of the arrangement thereof in the dosage form, the mode of administration and as a function of the particular active ingredient of the optionally present components (a) and/or (b) and/or (e) and of component (c) and/or (d) and/or (f). The materials which have the requisite properties are in each case known per se to the person skilled in the art.

[0135] If release of component (c) and/or (d) and/or (f) from subunit (Y) of the dosage form produced according to the invention is prevented with the assistance of a cover, preferably a barrier layer, the subunit may consist of conventional materials known to the person skilled in the art, providing that it contains at least one polymer (C) and optionally (D) to fulfil the hardness condition and has been produced according to the invention.

[0136] If a corresponding barrier layer (Z') is not provided to prevent release of component (c) and/or (d) and/or (f), the materials of the subunits should be selected such that release of the particular component (c) and/or (d) from subunit (Y) is virtually ruled out.

[0137] The materials which are stated below to be suitable for production of the barrier layer may preferably be used for this purpose.

[0138] Preferred materials are those which are selected from the group comprising alkylcelluloses, hydroxyalkylcelluloses, glucans, scleroglucans, mannans, xanthans, copolymers of poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane and sebacic acid, preferably in a molar ratio of 20:80 (commercially available under the name Polifeprosan 20®), carboxymethylcelluloses, cellulose ethers, cellulose esters,

nitrocelluloses, polymers based on (meth)acrylic acid and the esters thereof, polyamides, polycarbonates, polyalkylenes, polyalkylene glycols, polyalkylene oxides, polyalkylene terephthalates, polyvinyl alcohols, polyvinyl ethers, polyvinyl esters, halogenated polyvinyls, polyglycolides, polysiloxanes and polyurethanes and the copolymers thereof.

[0139] Particularly suitable materials may be selected from the group comprising methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (of low, medium or high molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylcellulose, cellulose triacetate, sodium cellulose sulfate, polymethyl methacrylate, polyethyl methacrylate, polybutyl methacrylate, polyisobutyl methacrylate, polyhexyl methacrylate, polyisodecyl methacrylate, polylauryl methacrylate, polyphenyl methacrylate, polymethyl acrylate, polyisopropyl acrylate, polyisobutyl acrylate, polyoctadecyl acrylate, polyethylene, low density polyethylene, high density polyethylene, polypropylene, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyethylene terephthalate, polyvinyl alcohol, polyvinyl isobutyl ether, polyvinyl acetate and polyvinyl chloride.

[0140] Particularly suitable copolymers may be selected from the group comprising copolymers of butyl methacrylate and isobutyl methacrylate, copolymers of methyl vinyl ether and maleic acid of high molecular weight, copolymers of methyl vinyl ether and maleic acid monoethyl ester, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride and copolymers of vinyl alcohol and vinyl acetate.

[0141] Further materials which are particularly suitable for formulating the barrier layer are starch-filled polycaprolactone (WO98/20073), aliphatic polyesteramides (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatic and aromatic polyester urethanes (DE 19822979), polyhydroxyalkanoates, in particular polyhydroxybutyrate, polyhydroxyvalerates, casein (DE 4 309 528), polylactides and copolylactides (EP 0 980 894 A1). The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

[0142] The above-stated materials may optionally be blended with further conventional auxiliary substances known to the person skilled in the art, preferably selected from the group comprising glyceryl monostearate, semisynthetic triglyceride derivatives, semi-synthetic glycerides, hydrogenated castor oil, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, polyvinylpyrrolidone, gelatine, magnesium stearate, stearic acid, sodium stearate, talcum, sodium benzoate, boric acid and colloidal silica, fatty acids, substituted triglycerides, glycerides, polyoxyalkylene glycols and the derivatives thereof.

[0143] If the dosage form produced according to the invention comprises a separation layer (Z'), said layer, like the uncovered subunit (Y), may preferably consist of the above-stated materials described for the barrier layer. The person skilled in the art will understand that release of the active ingredient or of component (c) and/or (d) from the particular subunit may be controlled by the thickness of the separation layer.

[0144] The dosage form produced according to the invention exhibits controlled release of the active ingredient. It is preferably suitable for twice daily administration to patients.

[0145] The dosage form produced according to the invention may comprise one or more active ingredients with potential for abuse at least partially in a further delayed-release form, wherein delayed release may be achieved with the assistance of conventional materials and methods known to the person skilled in the art, for example by embedding the active ingredient in a delayed-release matrix or by the application of one or more delayed-release coatings. Active ingredient release must, however, be controlled such that the above-stated conditions are fulfilled in each case, for example that, in the event of correct administration of the dosage form, the active ingredient or active ingredients are virtually completely released before the optionally present component (c) and/or (d) can exert an impairing effect. Addition of materials effecting controlled release must moreover not impair the necessary hardness.

[0146] Controlled release from the dosage form obtained according to the invention is preferably achieved by embedding the active ingredient in a matrix. The auxiliary substances acting as matrix materials control active-ingredient release. Matrix materials may, for example, be hydrophilic, gel-forming materials, from which active ingredient release proceeds mainly by diffusion, or hydrophobic materials, from which active ingredient release proceeds mainly by diffusion from the pores in the matrix.

[0147] Physiologically acceptable, hydrophobic materials which are known to the person skilled in the art may be used as matrix materials. Polymers, particularly preferably cellulose ethers, cellulose esters and/or acrylic resins are preferably used as hydrophilic matrix materials. Ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof, such as the salts, amides or esters thereof are very particularly preferably used as matrix materials.

[0148] Matrix materials prepared from hydrophobic materials, such as hydrophobic polymers, waxes, fats, long-chain fatty acids, fatty alcohols or corresponding esters or ethers or mixtures thereof are also preferred. Mono- or diglycerides of C12-C30 fatty acids and/or C12-C30 fatty alcohols and/or waxes or mixtures thereof are particularly preferably used as hydrophobic materials.

[0149] It is also possible to use mixtures of the above-stated hydrophilic and hydrophobic materials as matrix materials.

[0150] Component (C) and the optionally present component (D), which serve to achieve the breaking strength of at least 500 N which is necessary according to the invention, may furthermore themselves serve as additional matrix materials.

[0151] If the dosage form produced according to the invention is intended for oral administration, it may also preferably comprise a coating which is resistant to gastric juices and dissolves as a function of the pH value of the release environment. By means of this coating, it is possible to ensure that the dosage form produced according to the invention passes through the stomach undissolved and the active ingredient is only released in the intestines. The coating which is resistant to gastric juices preferably dissolves at a pH value of between 5 and 7.5.

[0152] Corresponding materials and methods for the delayed release of active ingredients and for the application

of coatings which are resistant to gastric juices are known to the person skilled in the art, for example from "Coated Pharmaceutical Dosage Forms—Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" by Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers. The corresponding literature description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

Method for Determining Breaking Strength

[0153] In order to verify whether a material may be used as component (C) or (D), the material is dissolved in a tablet mould with the assistance of a solvent for component (C) or (D) and, once the solvent has been removed at temperatures below the softening point of the material, is pressed to form a tablet with a diameter of 10 mm and a height of 5 mm using a force of 150 N.

[0154] Using tablets produced in this manner, breaking strength is determined with the apparatus described below in accordance with the method for determining the breaking strength of tablets published in the European Pharmacopoeia 1997, page 143, 144, method no. 2.9.8. The apparatus used for the measurement is a "Zwick Z 2.5" materials tester, Fmax=2.5 kN with a maximum draw of 1150 mm, which should be set up with 1 column and 1 spindle, a clearance behind of 100 mm and a test speed adjustable between 0.1 and 800 mm/min together with testControl software. Measurement is performed using a pressure piston with screw-in inserts and a cylinder (diam. 10 mm), a force transducer, Fmax. 1 kN, diameter=8 mm, class 0.5 from 10 N, class 1 from 2 N to ISO 7500-1, with manufacturer's test certificate M to DIN 55350-18 (Zwick gross force Fmax=1.45 kN) (all apparatus from Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany) with order no. BTC-FR 2.5 TH. D09 for the tester, order no. BTC-LC 0050N. P01 for the force transducer, order no. BO 70000 S06 for the centring device.

[0155] FIG. 1 shows the measurement of the breaking strength of a tablet, in particular the tablet (4) adjustment device (6) used for this purpose before and during the measurement. To this end, the tablet (4) is held between the upper pressure plate (1) and the lower pressure plate (3) of the force application apparatus (not shown) with the assistance of two 2-part clamping devices, which are in each case firmly fastened (not shown) with the upper and lower pressure plate once the spacing (5) necessary for accommodating and centring the tablet to be measured has been established. The spacing (5) may be established by moving the 2-part clamping devices horizontally outwards or inwards in each case on the pressure plate on which they are mounted.

[0156] The tablets deemed to be resistant to breaking under a specific load include not only those which have not broken but also those which may have suffered plastic deformation under the action of the force.

[0157] The breaking strength of the dosage forms obtained according to the invention is determined by the stated measurement method for determining breaking strength, with dosage forms other than tablets also being tested.

[0158] The invention is explained below with reference to Examples. These explanations are given merely by way of example and do not restrict the general concept of the invention.

EXAMPLES

Example 1

[0159]

	Per tablet	Complete batch
Tramadol HCl	100.0 mg	1495.0 g
Polyethylene oxide, MW 7 000 000 (Polyox WSR 303 from Dow)	167.8 mg	2508.6 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose 100 000 mPa)	33.5 mg	500.8 g
Butylhydroxytoluene (BHT)	0.2 mg	3.0 g
Total mass	300.5 mg	4507.4 g

[0160] The stated quantity of BHT was dissolved in ethanol (96%), such that a 7.7% (mass/mass) ethanolic solution was obtained. This was mixed initially with 150 g of polyethylene oxide in a high speed mixer for 30 minutes and then the remaining quantity of polyethylene oxide was added and stirring continued for a further 30 minutes. The composition was dried for 12 h at 40° C.

[0161] All the further components were added and mixed for 15 min in a free-fall mixer. The powder mixture was divided between moulds, each having a diameter of 13 mm and a depth of 6 mm. Using a syringe with cannula, the mixture was suspended in each case in 0.5 ml of 96% ethanol and then in each case combined with 0.5 ml of distilled water. After 24 hours' swelling time, the swollen composition was dried for 24 h at 40° C.

[0162] The divided up, dried portions were each press-moulded into tablets using a model EK 0 eccentric press. The tabletting tool had a diameter of 10 mm and a radius of curvature of 8 mm.

[0163] The breaking strength of the tablets was determined using the above-described method. No breakage occurred when a force of 500 N was applied. The tablets could not be comminuted using a hammer, nor with the assistance of a pestle and mortar.

[0164] In vitro release of the active ingredient from the tablets was determined in a paddle stirrer apparatus with sinker in accordance with Pharm. Eur. The temperature of the release medium was 37° C. and the rotational speed of the stirrer 75 min⁻¹. The release medium used was 600 ml of intestinal juice, pH 6.8. The quantity of active ingredient released in each case into the dissolution medium at any one time was determined by spectrophotometry.

Example 2

[0165]

Powder mixture	Complete batch	Per tablet
Tramadol HCl	100.1 g	100 mg
Polyethylene oxide MW 5000 000 (Polyox WSR Coagulant, from Dow), Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose 100 000 mPa)	300.0 g	299.7 mg
Butylhydroxytoluene (BHT) Foam	50.05 g	50.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose 100 000 mPa)	0.25 g	0.25 mg
Dist. water	0.250 g	0.25 mg
	49.8 g	

[0166] The powder mixture was first produced as stated in Example 1.

[0167] The foam was produced by dissolving the stated quantity of Hypromellose in distilled water. A foam was then produced using a high performance homogeniser (IKA Ultraturrax 25 Basic) by stirring initially for 2 minutes at level 1, then for 2 minutes with a mixer/granulator at level 2 and finally for 3 minutes at level 3. The powder mixture was slowly added to the foam with constant stirring in a mixer (Kenwood Major Classic 25 Basic).

[0168] The granulated mixture was then dried for 24 hours at 40° C. and, after being passed through a screen (from Frewitt, model GLA-A-ORV) with 1 mm orifices, was press-moulded into tablets with a weight of 450.2 mg. A model EK 0 eccentric press with a round tabletting tool having a diameter of 10 mm and a radius of curvature of 8 mm was used for this purpose. These tablets were dried for 1 hour at 70° C.

[0169] The breaking strength of the tablets was determined using the above-stated method. No breakage occurred when a force of 500 N was applied. The tablet could not be comminuted using a hammer, nor with the assistance of a pestle and mortar.

[0170] In vitro release of the active ingredient from the tablets was determined in a paddle stirrer apparatus with sinker in accordance with Pharm. Eur. The temperature of the release medium was 37° C. and the rotational speed of the stirrer 75 min⁻¹. The release medium used was 600 ml of intestinal juice, pH 6.8. The quantity of active ingredient released in each case into the dissolution medium at any one time was determined by spectrophotometry.

Time	Quantity of active ingredient released
30 min	20%
240 min	43%
480 min	83%
720 min	90%

Time	Quantity of active ingredient released
30 min	12%
240 min	47%
480 min	71%
720 min	84%

1. A process for the production of a solid dosage form with at least reduced potential for abuse where
 - a) a formulation mixture containing at least one active ingredient with potential for abuse (A) and at least one synthetic or natural polymer (C), which exhibits a breaking strength of at least 500 N is uniformly moistened with at least a sufficient quantity of a solvent for the polymer (C) to uniformly moisten the mixture,
 - b) optionally dividing the mixture from step a) into sub-portions,
 - c) drying the sub-portion(s) from step b) or the mixture from step a) and
 - d) shaping the dried sub-portion or mixture from step c) to yield the dosage form.
2. A process according to claim 1 where the dried sub-portions in each case correspond to the mass of a unit of the dosage form.
3. A process according to claim 1 where the formulation mixture is dispersed in a liquid dispersant in which the polymer component (C) is not soluble before addition of the solvent.
4. A process according to claim 3 where the formulation mixture is divided into sub-portions in each case corresponding to the mass of a unit of the dosage form either before or after the formulation mixture is dispersed.
5. A process according to claim 3 where the solvent and the dispersant are miscible with one another.
6. A process according to claim 1 where the solvent is incorporated into the formulation mixture as a foam.
7. A process according to claim 6 where the foam is stabilized with the assistance of foam stabilizers.
8. A process according to claim 6 where the composition is dried in granular form.
9. A process according to claim 8 where the dried, granulated composition is divided into sub-portions, which in each case correspond to the mass of a unit of the dosage form, and shaped to yield the dosage form.
10. A process according to claim 1 where solvent is added to the formulation mixture in an amount such that a shapeable paste is obtained.
11. A process according to claim 10 where before or after it is dried, the paste is divided into sub-portions and the dried portions, optionally after being further divided in each case into a portion corresponding to the mass of a unit of the dosage form, are shaped or converted into the dosage form.
12. A process according to claim 11 where the sub-portions have the form of strands.
13. A process according to claim 12 where the strands are produced with the assistance of a screen or strand former.
14. A process according to claim 12 where the dried strands are singulated and shaped to yield the dosage form.
15. A process according to claim 14 where shaping proceeds with the assistance of a tablet press.
16. A process according to claim 12 where the dried strands are shaped with the assistance of shaping rollers or shaping belts equipped with rollers to yield the dosage form.
17. A process according to claim 11 where the paste is converted into a planar structure, from which the dosage form is stamped.
18. A process according to claim 10 where the process is performed with the assistance of an extruder.
19. A process according to claim 1 where a quantity of solvent sufficient to dissolve at least the polymer component (C) is added to the formulation mixture.
20. A process according to claim 19 where the solution is converted into a planar structure.
21. A process according to claim 20 where the planar structure is obtained with the assistance of an extruder with a flat die or by casting the solution onto a level planar support.
22. A process according to claim 19 where the dosage form is shaped by stamping from the dried planar structure or obtained by calendering.
23. A process according to claim 19 where the solution is divided into portions such that, after drying, they correspond in each case to the mass of a unit of the dosage form.
24. A process according to claim 23 where the portions are placed in moulds corresponding to the shape of a unit of the dosage form.
25. A process according to claim 19, where the solution is divided into any desired portions, which, after drying, are optionally recombined, and shaped to yield the dosage form.

* * * * *